ALERGIA E IMUNOLOGIA
na Infância e na Adolescência

ALERGIA E IMUNOLOGIA na Infância e na Adolescência

ANETE SEVCIOVIC GRUMACH

Doutora em Pediatria. Professora do Curso de Pós-graduação.
Médica Pesquisadora do Laboratório de Alergia e Imunologia Clínica
e Experimental da Faculdade de Medicina da USP.
Imunologista do Departamento de Clínica Médica da
Faculdade de Medicina do ABC

São Paulo • Rio de Janeiro • Belo Horizonte

Colaboradores

Alberto José da Silva Duarte

Responsável pelo Laboratório de Alergia e Imunologia Clínica e Experimental da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, USP

Ana Paula Beltran Moschione Castro

Mestre em Pediatria. Médica Assistente do Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, USP

Angela Bueno Ferraz Fomin

Mestre em Pediatria pela da Universidade de São Paulo, USP. Fellow Visiting *da Vanderbilt University, Nashville, EUA. Médica Assistente da Unidade de Alergia a Imunologia do Instituto da Criança do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, HC-FMUSP*

Antonio Carlos Pastorino

Mestre em Pediatria pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Médico Assistente da Unidade de Alergia e Imunologia do Departamento de Pediatria da Universidade de São Paulo

Antonio Condino Neto

Professor Assistente Doutor do Departamento de Pediatria, Divisão de Alergia-Imunologia e Pneumologia. Coordenador do Centro de Investigação em Pediatria. Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas, UNICAMP

Antonio Zuliani

Professor Doutor em Pediatria da Faculdade de Medicina de Botucatu, UNESP. Doutor em Ciências (Microbiologia e Imunologia pela Escola Paulista de Medicina). Chefe da Disciplina de Imunologia Clínica da Faculdade de Medicina de Botucatu, UNESP

Bárbara Gonçalves da Silva

Pós-graduanda de Clínica Médica, com Área de Especialização em Alergia e Imunologia do Hospital das Clínicas da Universidade Estadual de Campinas, UNICAMP. Médica do Serviço de Alergia e Imunologia do Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo, Francisco Morato de Oliveira

Cleyde Myriam Aversa Nakaie

Doutora em Pediatria. Médica da Unidade de Pneumologia Pediátrica do Instituto da Criança do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, HC-FMUSP

Cristina Miuki Abe Jacob

Médica Assistente da Unidade de Alergia e Imunologia do Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, FMUSP. Doutora em Medicina pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, USP

Denise de Andrade Moreira Kanarek

Mestre em Pediatria. Especialista em Alergia e Imunologia Clínica pela Sociedade Brasileira de Alergia e Imunologia

Dennis Alexander Burns

Preceptor de Residência Médica em Pediatria, Hospital Materno-Infantil de Brasília, Setor de Alergia e Imunologia, Setor de Síndrome de Down, FHDF. Especialista em Pediatria, Sociedade Brasileira de Pediatria, SBP

Dewton de Moraes Vasconcelos

Doutorado em Imunologia pela Universidade de São Paulo, USP. Médico Pesquisador do Laboratório de Investigação em Alergia e Imunologia (LIM56) da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, USP. Responsável pelo Ambulatório de Imunodeficiências do Departamento de Dermatologia (Adultos) da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, FMUSP

Dirceu Solé

Professor Titular da Disciplina de Alergia, Imunologia Clínica e Reumatologia do Departamento de Pediatria da Universidade Federal de São Paulo, Escola Paulista de Medicina, UNIFESP-EPM

FÁBIO F. DE CARVALHO JR.

Médico Assistente do Setor de Imunologia Pediátrica do Departamento de Pediatria da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo. Mestrado pela Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo

FÁBIO FERNANDES MORATO CASTRO

Médico do Serviço de Alergia e Imunologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, HC-FMUSP. Mestre em Alergia e Imunopatologia pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, FMUSP. Doutor em Imunologia pela Universidade de Heidelberg, Alemanha

FLAVIO SANO

Doutor em Medicina pela Universidade Federal de São Paulo, Escola Paulista de Medicina, UNIFESP-EPM. Chefe do Serviço de Pediatria do Hospital Nipo-brasileiro

HELOISA HELENA SOUSA MARQUES

Doutora em Pediatria pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, FMUSP. Médica Assistente da Unidade de Infectologia do Instituto da Criança do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, FMUSP. Responsável pelo Grupo de Atendimento às Crianças com Infecção pelo HIV/AIDS dessa Instituição

INÊS CRISTINA CAMELO NUNES

Mestre em Pediatria pela Disciplina de Alergia, Imunologia Clínica e Reumatologia, Departamento de Pediatria da Universidade Federal de São Paulo, Escola Paulista de Medicina, UNIFESP-EPM. Discente do Curso de Doutorado

IVAN FIORE DE CARVALHO

Professor Titular do Departamento de Clínica Médica, Divisão de Imunologia Clínica, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, FMRP-USP

IZABELLA CORDEIRO FREIRE SAAD RACHED

Médica Especialista em Alergia e Imunopatologia. Pós-graduanda na área de Patologia Clínica (Nível Doutorado) pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, FMUSP

JOÃO FERREIRA DE MELLO

Doutor pela Escola Paulista de Medicina. Diretor do Serviço de Alergia e Imunologia do Hospital do Servidor Público Estadual, São Paulo. Vice-Presidente da Sociedade Internacional de Alergia e Imunologia

Joaquim Carlos Rodrigues

Mestre e Doutor em Pediatria pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, FMUSP. Chefe da Unidade de Pneumologia Pediátrica do Instituto da Criança do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, FMUSP

José Dirceu Ribeiro

Mestre em Clínica Médica e Doutor em Pediatria. Professor do Setor de Alergia-Imunologia-Pneumologia, Coordenador do Curso de Pós-graduação e Pesquisador do Centro de Investigação em Pediatria, CIPED, do Departamento de Pediatria da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas, UNICAMP. Membro e Vice-Presidente do Departamento Científico de Pneumologia da Sociedade Brasileira de Pediatria e do Departamento de Pediatria da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Pneumologista Pediátrico pela Sociedade Brasileira de Pediatria, SBP e Associação Médica Brasileira, AMB

Joselina M. Andrade Cardieri

Médica Assistente da Unidade de Pneumologia Pediátrica do Instituto da Criança do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, USP

Katya Rocha da Silva

Mestre em Biologia pelo Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo, USP. Docente da Disciplina de Microbiologia e Imunologia da Faculdade de Medicina do ABC e da Disciplina de Imunologia da Faculdade Oswaldo Cruz

Lenisa Scarpel de Mello Bolonetti

Médica Pneumologista Pediátrica

Lucia Ferro Bricks

Professora do Departamento de Pediatria da Universidade de São Paulo, USP. Doutora em Medicina pelo Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, FMUSP. Médica Assistente do Instituto da Criança do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, HC-FMUSP

Luís Carlos F. de Sá

Médico Oftalmologista do Instituto da Criança do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, HC-FMUSP. Pós-graduando em Oftalmologia (Nível Doutorado) pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, FMUSP

Márcia Cristina M. Salazar

Preceptora de Residência Médica em Pediatria, Hospital Materno-Infantil de Brasília, Setor de Alergia e Imunologia, FHDF. Especialista em Alergia e Imunologia, Sociedade Brasileira de Alergia, SBAI e em Pediatria, Sociedade Brasileira de Pediatria, SBP

Maria Angela Ribeiro

Fisioterapeuta Responsável pelo Serviço de Fisioterapia do Departamento de Pediatria da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas, UNICAMP

Maria Cândida Rizzo

Médica Pediatra, Especialista em Alergia e Imunologia. Doutora em Medicina pela Universidade Federal de São Paulo, Escola Paulista de Medicina, UNIFESP-EPM

Maria Helena Carvalho de Ferreira Bussamra

Médica Pós-graduanda da Área de Pediatria da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, FMUSP

Maria Marluce do Santos Vilela

Professora Adjunta do Departamento de Pediatria. Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas, UNICAMP

Maria Notomi Sato

Doutorado em Imunologia no Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo. Pesquisadora Científica do Laboratório em Alergia e Imunologia Clínica da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, USP

Marinella Della Negra

Médica Infectologista Supervisora da Segunda Unidade de Internação do Instituto de Infectologia Emílio Ribas, São Paulo. Professora-assistente de Moléstias Infecciosas e Parasitárias da Faculdade de Ciências Médicas de Santa Casa de Misericórdia de São Paulo

Michael Kirschfink

Professor Titular da Universidade de Heidelberg, Alemanha, Responsável pelo Laboratório de Imunoquímica do Instituto de Imunologia da Universidade de Heidelberg, Alemanha

Nelson Augusto Rosário Filho

Professor Titular, Doutor em Pediatria, Chefe do Serviço de Alergia, Imunologia e Pneumologia, Departamento de Pediatria, Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, UFPR

Neusa Falbo Wandalsen

Doutora em Pediatria. Professor Assistente Doutor da Disciplina de Pediatria da Faculdade de Medicina do ABC

Pedro Takanori Sakane

Médico da Comissão de Infecção Hospitalar do Instituto da Criança do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, FMUSP. Ex-Médico Chefe da Unidade de Infectologia do Instituto da Criança do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, HC-FMUSP

Pablo J. Patiño

Professor de Imunologia e Coordenador, Grupo de Imunodeficiências Primárias, Faculdade de Medicina Universidade de Antioquia, Colômbia

Paulo Louzada Jr.

Médico Assistente do Hospital das Clínicas, Divisão de Imunologia Clínica, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, FMRP-USP

Pérsio Roxo Júnior

Médico Assistente do Serviço de Alergia, Imunologia e Reumatologia do Departamento de Puericultura e Pediatria da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, FMRP-USP. Professor Titular das Disciplinas de Imunologia e Pediatria da Faculdade de Medicina da Universidade de Ribeirão Preto, UNIAERP

Raquel Bellinati-Pires

Pesquisadora Científica do Serviço de Microbiologia-Imunologia do Instituto Adolfo Lutz. Doutora em Ciências (Área de Imunologia) pela Universidade de São Paulo, USP

Régis de Albuquerque Campos

Médico Pesquisador do Laboratório de Investigação Médica em Alergia e Imunologia Clínica (LIM56) da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, USP.
Mestre em Alergia e Imunologia Clínica pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, FMUSP. Doutorado no Setor de Alergia e Imunologia Clínica do Departamento de Medicina Interna na Faculdade de Medicina da Universidade de Yale, EUA

Renato T. Stein

Professor Adjunto do Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul. Mestre em Saúde Pública, Universidade do Arizona, EUA. Doutor em Pneumologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Roberta Fachini Jardim Criado

Preceptora de Ensino do Programa de Residência Médica do Serviço de Alergia e Imunologia do Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo. Médica do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina do ABC

Samir J. Bechara

Professor Livre-Docente da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, USP. Médico Oftalmologista

Sergio Sztajnbok

Médico Estagiário do Curso de Especialização em Alergia e Imunologia do Departamento de Pediatria da Universidade Federal de São Paulo, Escola Paulista de Medicina, UNIFESP-EPM. Médico Assistente do Instituto da Criança do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, FMUSP

Simone Nabuco De Senna

Médica Assistente em Alergia e Pneumologia Pediátrica do Hospital Felício Rocho, Belo Horizonte

Tatiana Rozov

Professora Livre-Docente do Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, FMUSP. Professora de Pós-Graduação do Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Professora de Pós-Graduação do Departamento de Pediatria da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo. Pneumologista Infantil da Faculdade de Medicina do ABC

Tsukiyo Obu Kamoi

Médica do Serviço de Alergia, Imunologia e Pneumologia, Departamento de Pediatria, Hospital de Clínicas, Universidade Federal do Paraná, UFPR

Veridiana Vivolo Aun

Médica Residente do Serviço de Alergia e Imunologia do Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo

Virginia Paes Leme Ferriani

Professora Assistente, Doutora do Departamento de Puericultura e Pediatria da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo FMP-USP. Chefe do Serviço de Imunologia, Alergia e Reumatologia Pediátrica da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, FMRP-USP

Willy Sarti

Professor Associado. Chefe da Divisão de Imunologia Clínica do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, USP

Wilma Carvalho Neves Forte

Professora Adjunta da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo. Responsável pelo Setor de Imunologia Pediátrica do Departamento de Pediatria da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo. Mestrado e Doutorado pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, FMUSP

Wilson Carlos Tartuce Aun

Chefe da Seção de Imunologia do Serviço de Alergia e Imunologia do Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo

Wilson Rocha Filho

Coordenador do Serviço de Alergia e Pneumologia Pediátrica do Hospital Felício Rocho, Belo Horizonte

Zilda Najjar Prado de Oliveira

Assistente Doutora da Divisão de Dermatologia da Clínica Dermatológica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Professora da Pós-graduação

Dedicatória

Dedico este livro
a meu marido Claudio
e a meus filhos
Fernanda, Andréa e Ricardo
A meus pais e a
minha família, todos que me apoiaram.

Agradecimentos

Agradeço aos colaboradores pelo empenho demonstrado na confecção de seus capítulos.

Apresentação

No cenário de livros de Pediatria, ressurge a Professora Anete Sevciovic Grumach. Em 1992 publicou, de parceria com a Professora Magda M. S. Carneiro-Sampaio, o livro Alergia e Imunologia em Pediatria*, um grande sucesso.*

Tive o privilégio de prefaciar esse livro, e nesse prefácio eu afirmava que "não há campo da moderna Medicina onde a Imunologia não tenha seu espaço, e talvez não haja área médica que tenha tido maiores avanços do que a Imunologia". Essa afirmativa é tão válida hoje como o era há 10 anos.

Agora, a Professora Anete Sevciovic Grumach volta ao cenário de livros de Pediatria com um novo livro, denominado Alergia e Imunologia na Infância e na Adolescência. *E basta ler o índice deste novo livro para perceber o fantástico avanço em relação ao anterior.*

Agora, a asma é apresentada em quatro capítulos enquanto na edição anterior havia apenas um capítulo sobre asma. Idem em relação às dermatites alérgicas. Porém, o que mais me chamou a atenção foi a presença de seis capítulos sobre considerações gerais referentes à imunologia.

As imunodeficiências primárias contam agora com 11 capítulos e antes havia apenas um capítulo.

Não tenho a menor dúvida de que este novo livro da Professora Anete Sevciovic Grumach representa um enorme avanço nos conhecimentos sobre alergia e imunologia em Pediatria, fruto de um enorme esforço da autora e de seus colaboradores.

Neste momento, ela não é mais Chefe da Unidade de Alergia e Imunologia do Instituto da Criança "Professor Pedro de Alcântara" do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina a Universidade de São Paulo, USP. Ela continua sua carreira de pesquisadora no vasto campo da alergia e imunologia em Pediatria, no Laboratório de Investigação em Alergia Clínica e Experimental da FMUSP e na Faculdade de Medicina do ABC.

São Paulo, primavera de 2001.
Prof. Eduardo Marcondes
Professor Titular de Pediatria
da Faculdade de Medicina, USP

Sumário

Seção II — Alergia Respiratória

Seção III — Dermatites Alérgicas

Seção VII — Imunodeficiências Secundárias

PARTE I

ALERGIA

SEÇÃO 1

Considerações Gerais

CAPÍTULO 1

A Resposta Alérgica

Ana Paula Beltran Moschione Castro

INTRODUÇÃO

Embora os primeiros conceitos de atopia e anafilaxia tenham surgido no início do século XX, os avanços ocorridos nos últimos 20 anos, principalmente relacionados aos estudos sobre a fisiopatologia da asma, contribuíram para o melhor entendimento da resposta alérgica. Esta resposta é parte das reações imunológicas descritas por Gell e Coombs denominadas reações de hipersensibilidade, que levam a alterações teciduais e são o substrato fisiopatológico para uma série de doenças (Tabela 1.1).

A resposta alérgica é classicamente definida como a reação de hipersensibilidade do tipo I que ocorre na presença de IgE. Entretanto, há uma maior complexidade nos mecanismos que envolvem esta reação. Sabe-se hoje, que esta resposta está inserida no contexto de inflamação, onde células do sistema imune interagem com células do próprio sítio inflamatório culminando no dano tecidual. O que a torna peculiar é o envolvimento de mastócitos, basófilos e eosinófilos que, associados a linfócitos e monócitos, produzem um perfil característico de interleucinas (IL-4, IL-5, IL-10) e aumento de IgE, ocorrendo na maior parte das vezes em pacientes geneticamente determinados.

Inicialmente serão consideradas as alterações que ocorrem na resposta alérgica e posteriormente as demais reações de hipersensibilidade serão também abordadas.

IMUNOGLOBULINA E

A resposta alérgica envolve uma fase inicial, que ocorre de minutos até uma hora após a exposição antigênica, caracterizada por ativação de mastócitos, através de IgE e liberação de mediadores, que apresentam ação inflamatória direta (hipersensibilidade do tipo I). Cerca de quatro a 24 horas após a estimulação do alérgeno, ocorre a fase tardia caracterizada pelo infiltrado celular com linfócitos, basófilos e eosinófilos, com conseqüente perpetuação do quadro.

A imunoglobulina fundamental para o desencadeamento deste processo inflamatório é a IgE. A IgE foi descrita por Ishizaka, em 1967, apresentando como as demais imunoglobulinas, duas cadeias leves (κ ou λ) e duas cadeias pesadas (cadeia ε). Apresenta peso molecular semelhante à IgG e IgA, não tem a capacidade de fixar complemento e não atravessa a barreira transplacentária. Está presente no sangue de indivíduos normais em quantidades muito pequenas, por isso, a sua aferição deve ser feita com métodos como a quimioluminescência, ensaios imunoenzimáticos ou radioimunoensaio.

Tabela 1.1 Classificação das Reações de Hipersensibilidade segundo Gell e Coombs			
Tipo de Reação	*Característica*	*Mecanismo Efetor*	*Exemplos*
Tipo I	Antígeno solúvel	Ativação de mastócitos e liberação de mediadores inflamatórios, através da IgE	Reações anafiláticas (asma, rinite)
Tipo II	Ligado a células	Ação de fagócitos e NK em células que contenham a IgG ligada ao antígeno e ao sistema complemento	Anemia hemolítica
Tipo III	Antígeno solúvel	Complexos imunes depositados nos tecidos (penicilina)	Reações a drogas
Tipo IV	Antígeno solúvel ou ligado a células	Células T sensibilizadas, pelo antígeno, liberam interleucinas após um segundo contato com o antígeno	Dermatite de contato

A síntese de IgE requer a presença de IL-4 (interleucina-4), produzida pelos linfócitos T auxiliares do tipo 2 (T_H2), que, por sua vez, estimulam os linfócitos B maduros (IgM+ e IgD+). A IL-4 é tão fundamental que, em estudos experimentais com camundongos incapazes de sintetizar IL-4, não houve produção de IgE. Para que o *switch* ocorra é necessário um segundo sinal entre os linfócitos T e B, realizado através da ligação entre o CD40 (no linfócito B) e seu ligante no linfócito T (vide Capítulo 25). Como o contato entre o linfócito T e B ocorre quando há apresentação de antígenos protéicos, podemos inferir que somente proteínas ou haptenos ligados a proteínas podem estimular a síntese desta imunoglobulina. Na verdade, os principais alérgenos constituem-se de proteínas, sendo que uma boa parte delas apresenta ação enzimática. Este processo pode ser inibido na presença de γ-interferon (γIFN).

É interessante ressaltar que, ao contrário dos demais anticorpos que somente se ligam aos receptores específicos para a porção Fc das imunoglobulinas quando estão ligados aos antígenos, a IgE permanece ligada aos seus receptores de alta afinidade presentes nas membranas de mastócitos, basófilos e eosinófilos ativados.

Os receptores de IgE permitem a interação desta imunoglobulina com as células que efetuarão a resposta alérgica. A interação entre a IgE, o receptor e antígenos multivalentes, que se ligam a mais de um complexo anticorpo receptor, permitirá a ativação das células e a liberação de seus mediadores e interleucinas.

Há dois tipos de receptores para a porção Fc da IgE:

— o receptor de alta afinidade (Fc εRI), que pertence à superfamília das imunoglobulinas (um grupo de moléculas de adesão), presente em mastócitos, basófilos e eosinófilos ativados.

— o receptor de baixa afinidade, CD23, com características estruturais inespecíficas, encontrado em células como os linfócitos B, linfócitos T ativados, monócitos, eosinófilos, plaquetas, células dendríticas e células epiteliais tímicas. Este receptor parece desempenhar papel importante no controle dos níveis de IgE, fato comprovado por estudos experimentais em camundongos que não produzem CD23. Nestes camundongos, embora haja uma produção de IgE policlonal, a produção de IgE específica está bastante diminuída.

CÉLULAS ENVOLVIDAS NA RESPOSTA ALÉRGICA

LINFÓCITOS

Os linfócitos T CD4+ ou T auxiliares (T_H) podem apresentar, após a estimulação por determinados antígenos, um perfil de secreção de linfocinas que o caracterizará. Assim, os

linfócitos denominados T auxiliares do tipo 1(T_H1) produzem principalmente gama interferon (γ IFN), IL-2 e fator de necrose tumoral (TNF), e os linfócitos denominados T auxiliares do tipo 2 (T_H2) produzem mais IL-4, IL-5, IL-10 e uma pequena quantidade de gama interferon (γ IFN). Os linfócitos Th_0 são aqueles que não receberam estímulo antigênico específico, portanto, não apresentam um perfil característico de secreção de linfocinas. O perfil de produção de interleucinas pode variar de acordo com características do microambiente, como a presença de alérgenos ou agentes infecciosos. Na resposta alérgica, há uma desregulação entre as subpopulações T_H1/T_H2, com predomínio do padrão T_H2 de secreção de interleucinas.

Os linfócitos TCD8+ também podem exibir um perfil de interleucinas diferente, segundo o mesmo perfil T_H1e T_H2.

Os linfócitos B serão os sintetizadores de IgE que, após um estímulo dependente de linfócitos TCD4+, interagem com o complexo de histocompatibilidade principal (MHC) classe II e com o complexo CD40-CD40 ligante, iniciando a síntese de imunoglobulinas. Na presença de IL-4, as células B passam a sintetizar preferencialmente a IgE.

MASTÓCITOS E BASÓFILOS

Mastócitos e basófilos apresentam uma série de funções semelhantes e mediadores comuns, o que levou vários autores a suspeitarem que se tratassem de células bastantes semelhantes e de linhagens muito próximas. Hoje já está claro que mastócitos e basófilos são originários de células mielóides diferentes. Portanto, a despeito de suas semelhanças estas células serão descritas separadamente.

Mastócitos

Os mastócitos foram descritos em 1879, por Paul Ehrlich, que os caracterizou como células com grandes grânulos (*Mastzellen* — "células gordas"). Embora os mastócitos tenham sido descritos há mais de 100 anos, havia grandes dificuldades no seu estudo e a maior parte dos trabalhos foi desenvolvida com mastócitos de ratos ou relatavam estudos de mastócitos humanos cultivados *in vitro,* através de técnicas que não poderiam reproduzir o microambiente *in vivo*; com isto, verificou-se uma grande heterogeneidade nos resultados dos ensaios experimentais. Mais recentemente, inúmeros avanços ocorreram, permitindo uma uniformização de técnicas levando a descobertas interessantes sobre esta célula.

Os mastócitos são células teciduais, encontradas na maior parte dos órgãos e tecidos do organismo; estima-se que se todos os mastócitos fossem agrupados em um único órgão, este teria o tamanho do baço. São as células efetoras do mecanismo de hipersensibilidade do tipo I, pois, após sua ativação pela IgE, liberam uma série de mediadores que induzirão a vasodilatação, migração de células inflamatórias e broncoconstrição pulmonar, produzindo sintomas de alergia e anafilaxia. Entretanto, os mastócitos também têm participação em algumas reações de hipersensibilidade tardia e estão envolvidos em processos inflamatórios crônicos e na cicatrização tecidual. Outro aspecto peculiar destas células é que, ao contrário das demais células do sistema hematopoético, somente são liberadas da medula em seu estádio final de maturação; os mastócitos têm seu processo de diferenciação finalizado nos tecidos alvo, o que permite diferenciações de acordo com as características particulares deste microambiente.

Os mastócitos ativam-se e promovem a degranulação através de:

— ativação dos receptores de IgE (FcεI), após a interação entre estes, as imunoglobulinas E e os antígenos multivalentes a elas ligados.

— ativação direta de receptores de IgE com anti-IgE

— ativação dos receptores de complemento C3 e C5

— receptores de membrana que interagem com algumas drogas como contrastes iodados ou determinadas proteínas de veneno de himenópteros.

Após o estímulo, ocorre então a degranulação dos mediadores pré-formados e posteriormente os mediadores neoformados (Tabela 1.2). Dentre os mediadores pré-formados incluem-se a histamina, que é derivada da histidina, e uma série de enzimas proteolíticas como a triptase e a quimase. Há, ainda, a presença de proteoglicanas que são liberadas após a degranulação do mastócito, cujo papel parece ser manter a estabilidade destes grânulos. Após a ativação inicial do mastócito ocorre a ativação da fosfolipase A_2 que irá processar o ácido araquidônico, gerando os mediadores neoformados.

Tabela 1.2
Principais Mediadores Produzidos e Liberados por Mastócitos (Ma) e Basófilos (Ba)

	Mediadores	*Mecanismo de ação*	*Observações*
Mediadores Pré-formados	Histamina (Ma e Ba)	Broncoconstrição, vasodilatação, edema, secreção de muco minutos	Rapidamente metabolizada, níveis séricos mantidos por
	Triptase (Ma)	Clivagem de proteínas, como cininas e proteínas do sistema complemento.	É o marcador da atividade de mastócitos humanos
	Quimase (Ma)	Clivagem de proteínas incluindo Interleucinas	
	Proteoglicanas (Heparina e Condroitinas) (Ma e Ba)	Papel no armazenamento das demais substâncias nos grânulos de Ma e Ba?	
Mediadores Neoformados	Leucotrieno C_4 (LTC_4) (Ma e Ba)	Broncoconstritor, aumenta o edema de mucosas e a secreção de muco	Clivagem nos demais leucotrienos D_4 e E_4
	LTD_4 (Ma) Fator Ativador de Plaquetas (PAF) (Ma)	Broncoconstritor Amplificador da resposta inflamatória, formação de microtrombos e lesão tecidual	
	Prostaglandina D_2 (PGD_2) (Ma)	Broncoconstrição, edema, aumento da secreção de muco	Marcador de atividade de mastócitos.

Os mastócitos também sintetizam uma série de interleucinas e fatores de crescimento como: IL-3, IL-4 IL-5, IL-6, IL-8, IL-13, fator de crescimento de fibroblastos e TNF-α.

Basófilos

Os basófilos são granulócitos derivados dos mesmos precursores dos eosinófilos. Os principais fatores de crescimento dos basófilos incluem a IL-3, a IL-5 e o GM-CSF. Os basófilos estão normalmente presentes em número muito pequeno na circulação o que dificulta o estudo sobre suas funções, entretanto, evidências laboratoriais apontam que os basófilos apresentam fatores de crescimento semelhantes aos eosinófilos e mediadores muito semelhantes aos mastócitos. As principais diferenças entre mastócitos e basófilos podem ser observadas na Tabela 1.3. A despeito das semelhanças com eosinófilos, os mediadores liberados por basófilos são muito semelhantes aos observados na Tabela 1.2.

Tabela 1.3
Principais Diferenças Observadas entre os Mastócitos e Basófilos

	Mastócitos	Básofilos
Maturação	No tecido alvo (pele, pulmões, TGI, mucosa nasal)	Na medula óssea
Vida média	De semanas a meses	Alguns dias
Características morfológicas	Podem variar de acordo com o microambiente.	Sempre mantidas
Fator de crescimento	SCF — fator de *stem-cell*	IL-3

Eosinófilos

Os eosinófilos são células fundamentais na resposta alérgica e inúmeros estudos têm sido realizados para definir seu papel nas doenças alérgicas como a rinite, a dermatite atópica e, principalmente, na asma. São células que residem primordialmente nos tecidos que mantêm uma interface com o meio ambiente como o trato respiratório, mucosa gastrointestinal e trato geniturinário.

Os eosinófilos são células similares aos neutrófilos em tamanho, com núcleos bilobulados. Estas células apresentam grânulos citoplasmáticos distintos, que se coram com eosina, daí o nome eosinófilos. Para a sua diferenciação participam ativamente as seguintes citocinas: fator estimulador de colônias de granulócitos e monócitos (GM-CSF), IL-3 e IL-5. O eosinófilo é a grande célula efetora da resposta inflamatória alérgica, pois a liberação das enzimas contidas em seus grânulos leva à destruição tecidual, alteração da permeabilidade dos vasos no sítio inflamatório e broncoconstrição nos pulmões.

As principais enzimas presentes nos grânulos citoplasmáticos são:

— proteína principal do eosinófilo (MBP ou *major basic protein*) que apresenta citotoxicidade brônquica em estudos que envolveram modelos experimentais ou avaliação de células humanas *in vitro* e está presente em biópsia de pele de pacientes portadores de dermatite atópica. Na asma, a presença de níveis elevados de MBP pode estar relacionada à hiperreatividade brônquica.

— Proteína catiônica do eosinófilo (ECP ou *eosinophil cationic protein*). Está presente no lavado broncoalveolar e tem seus níveis diminuídos após a utilização de corticosteróides

— Neurotoxina derivada do eosinófilo (EDN ou *eosinophil-derived neurotoxin*).

— Peroxidase do eosinófilo (EPO ou *eosinophil peroxidase*).

É importante ressaltar que, além de suas atividades inflamatórias, estas enzimas funcionam como marcadores da atividade eosinofílica e podem ser úteis na monitorização da atividade da doença.

Os eosinófilos produzem, à semelhança dos mastócitos, metabólitos do ácido araquidônico, principalmente os leucotrienos C_4 e D_4 e o fator ativador de plaquetas (PAF), que contribuem para o aumento de permeabilidade e a vasodilatação no sítio inflamatório. Os eosinófilos também produzem IL-4, IL-2 e IL16.

A densidade dos eosinófilos pode variar de acordo com a atividade do eosinófilo. Inicialmente, acreditou-se que eosinófilos hipodensos indicavam ativação eosinofílica presente, pois nestas células havia indícios de degranulação e produção de ânions superóxidos. Entretanto, em estudos mais recentes, a densidade dos eosinófilos não pode ser relacionada à sua atividade.

Eosinófilos, mastócitos e basófilos interagem entre si. A MBP leva à destruição de mastócitos e basófilos, enquanto a produção de IL-5 pode atuar estimulando tanto eosinófilos como basófilos.

Os eosinófilos funcionam como apresentadores de antígenos, secretores de mediadores inflamatórios que levam à destruição tecidual, de interleucinas que perpetuam o processo inflamatório, constituindo-se em células fundamentais à resposta alérgica.

INTERLEUCINAS ENVOLVIDAS NA RESPOSTA ALÉRGICA

As interleucinas (IL) fazem parte da orquestração da resposta alérgica, quer amplificando, quer inibindo o desenvolvimento da resposta inflamatória. Entretanto, ao se descrever os seus efeitos, é importante que se tenha em mente que muitos estudos ainda são experimentais e que a resposta das interleucinas *in vitro* pode não refletir as alterações que ocorrem em humanos. Há uma série de interleucinas que podem interferir na resposta alérgica, entretanto, as mais relevantes serão destacadas.

INTERLEUCINA-4 (IL-4)

A interleucina-4 (IL-4) tem papel fundamental na resposta alérgica, pois é a principal indutora do *switch* de linfócitos B para a formação da IgE. As principais fontes de IL-4 são os linfócitos T CD4+, principalmente a subpopulação T_H2 e os mastócitos. As principais funções da IL-4 encontram-se resumidas na Tabela 1.4.

Tabela 1.4
Principais Mecanismos de Ação da IL-4

Célula alvo	*Ação*
Linfócitos B	*Switch* para a síntese de IgE e IgG_4 Aumento da expressão de MHC classe II Aumento da expressão de CD23 Proliferação
Linfócitos T	Proliferação de clone de células do tipo T_H2 Proliferação e diferenciação de células T citotóxicas
Células endoteliais	Aumento da expressão de VCAM-1
Mastócitos	Proliferação (em sinergismo com IL-3)
Macrófagos	Inibição de TNF, IL-1, PGE2 Inibição dos efeitos do g-IFN

INTERLEUCINA-5 (IL-5)

A interleucina-5 (IL-5) é produzida exclusivamente em linfócitos T auxiliares (T_H), principalmente pela população T_H2 e a sua principal função é a diferenciação e ativação dos eosinófilos. Na medula óssea, a IL-5 promove, juntamente com a IL-3 e o GM-CSF, a maturação e liberação dos eosinófilos.

INTERLEUCINA-10 (IL-10)

A IL-10 apresenta uma série de atividades inibitórias, principalmente relacionadas à citoxicidade e à inflamação. Há uma inibição da ativação de macrófagos e da produção de interleucinas inflamatórias como a IL-1, IL-8, IL-6, TNF, IL-12. Inicialmente, concluiu-se que sua inibição restringia-se somente ao grupo de interleucinas produzidas pelo linfócito do tipo T_H1,

entretanto, estudos mais recentes, têm demonstrado que a IL-10 é capaz de inibir também IL-4 e a própria IL-10. A IL-10 também estimula a proliferação de linfócitos B ativados e sua diferenciação até células produtoras de imunoglobulinas.

OUTRAS REAÇÕES DE HIPERSENSIBILIDADE

Embora na resposta alérgica os mecanismos iniciais estejam relacionados às reações de hipersensibilidade do tipo I, as demais reações de hipersensibilidade também podem ocorrer em processos alérgicos.

REAÇÃO DE HIPERSENSIBILIDADE DO TIPO II

Nas reações de hipersensibilidade tipo II, os antígenos localizam-se nas superfícies de células como hemácias ou plaquetas. A estes antígenos ligam-se imunoglobulinas da classe IgG, havendo, posteriormente, ligação de proteínas do sistema complemento. Fagócitos e células *natural killer*, que apresentam receptores para a porção Fc da IgG, promovem a destruição celular. Esta reação é também denominada de citotoxicidade dependente de anticorpos. Algumas drogas como a penicilina podem levar a este tipo de reação e, muito raramente, pacientes com alergia a leite de vaca podem apresentar episódios de trombocitopenia secundários à ingestão deste alimento.

REAÇÃO DE HIPERSENSIBILIDADE DO TIPO III

Nas reações de hipersensibilidade do tipo III, o antígeno é solúvel e forma, com o anticorpo da classe IgG, imunocomplexos que se depositam na parede dos vasos sangüíneos e em determinados órgãos como rins, articulações e pele. Para que esta deposição ocorra, é necessária a formação de imunocomplexos menores, pois, os grandes têm a capacidade de fixar complemento e são fagocitados.

A lesão tecidual ocorre porque estes imunocomplexos ligam-se a receptores Fc dos leucócitos e ativam complemento liberando C5a, que aumenta o processo inflamatório e a permeabilidade vascular. Com estas alterações, há influxo de leucócitos polimorfonucleares, constituindo a reação de Arthus. Há uma série de estudos experimentais que reforça a participação do receptor Fc da cadeia gama. A doença do soro é um exemplo de reação do tipo III sistêmica.

REAÇÃO DE HIPERSENSIBILIDADE DO TIPO IV

Ao contrário das demais, as reações do tipo IV caracterizam-se por ocorrerem através da mediação de células, os linfócitos T_H do tipo 1 que estão presentes nos sítios inflamatórios onde se encontra o antígeno. Muitos componentes desencadeiam este tipo de reação; em geral, pequenos peptídeos como a gliadina, na doença celíaca ou outros componentes que funcionam como haptenos, como a penicilina ou outras drogas. O peptídeo é apresentado através do complexo de histocompatibilidade principal (CHP) classe I das células apresentadoras de antígenos aos linfócitos T_H1, que, por sua vez, se ativam e liberam interleucinas e moléculas de adesão. Facilitam a migração e ativação de células inflamatórias, que finalmente levarão à alteração de permeabilidade vascular, migração de mais células e amplificação da resposta inflamatória. Cada uma destas fases leva horas e a resposta completa pode ser observada em 24 a 48 horas após o estímulo antigênico inicial.

O exemplo clássico de hipersensibilidade do tipo IV ocorre na dermatite de contato. Os antígenos que penetram no extrato córneo são fagocitados pelas células de Langerhans e apresentados aos linfócitos T_H1 específicos. Após o reconhecimento e a interação destas células, há

liberação de IL-1 e IL-2 e expansão do clone específico de linfócitos T. Em raros casos, a reação do tipo IV pode envolver a apresentação do antígeno através do *CHP* (MHC) classe I e linfócitos T CD8+. Alguns produtos químicos, como o pentadecol (presente na hera venenosa), podem penetrar diretamente no citoplasma modificando proteínas intracelulares que são translocadas até o reticuloendoplasmático e apresentadas à membrana através do *CHP* (MHC) classe I. Estes são reconhecidos pelas células CD8+ que exercem sua atividade citotóxica através da liberação de:

- quimioquinas que aumentam o recrutamento macrofágico para o sítio inflamatório.
- IFN γ: que ativam macrófagos e aumentam a liberação de mediadores inflamatórios.
- TNF α e TNF β que levam ao dano tecidual local e aumentam a expressão de moléculas de adesão nos capilares locais.
- IL-3 e GM-CSF que estimulam a produção de monócitos pela célula totipotente.

BIBLIOGRAFIA

1. Belardelli F. Role of interferons and other cytokines in the regulation of the immune response. APMIS 103:161-179, 1995.
2. Costa JJ, Weller PF, Gali SJ. The cells of the allergic response: Mast Cells, Basophils and Eosinophils JAMA 278:1815-1822, 1997.
3. Durham SR. Mechanisms of mucosal inflammation in the nose and the lungs. Clin Exp Allergy 28 (Suppl 2):11-6, 1998.
4. Huston DP. The biology of the immune system. JAMA 278:1804-1814, 1997.
5. Janeway CA, Travers P Jr. Allergy and Hypersensitivity. In: Janeway CA, Travers P Jr. Immunology: The immune system in health and disease, Current Biology, New York, 3rd ed, 1997, pp. 11:1-11:25.
6. Leung D. Allergic immune response. In: Bierman CW, Pearlman DS, Shapiro GG, Busse WW. Allergy asthma and immunology from infancy to adulthood, Philadelphia, WB Saunders, pp. 68-78, 1996.
7. Male O, Cooke A, Owen M, Trowsdale J, Champion B. Cytokines and chemokines In: ________ Advance Immunology, Mosby, London, 3rd ed., pp. 10.1-10.13, 1996.
8. Mossmann T. Cytokines and immune regulation. In: Middleton E Jr, Reed C, Ellis EF, Addkinson NF, Yunginger JW, Busse W Allergy. Principles and practices, 4rd ed, Mosby, London, pp. 217-231, 1993.
9. Pater-Huijsen F, Pompen M, Jansen HM, Out TA. Products from mast cells influence T lymphocyte proliferation and cytokine production — relevant to allergic asthma? Immunol Lett 57:47-51, 1997.
10. Sanchez-Mejorada G, Rosales C. Signal transduction by immunoglobulins Fc receptors. J Leukoc Biol 63(5):521-33, 1998.
11. Schreiber RD, Chaplin DD. Cytokines, inflammation and innate immunity 279-311.
12. Warner JA, Kroegel C. Pulmonary immune cells in health and disease: mast cells e basophils. Eur Resp J, 7:1326-1341, 1994.
13. Welle M. Development, significance, and heterogeneity of mast cells with particular regard to the mast cell-specific proteases chymase and tryptase. J Leukoc Biol 61(3):233-45, 1997.

CAPÍTULO 2

Fatores Ambientais em Alergia

Roberta Fachini Jardim Criado
Neusa Falbo Wandalsen

INTRODUÇÃO

Numerosos estudos mostram que após a Segunda Guerra Mundial houve um aumento na incidência e na gravidade de doenças alérgicas, especialmente em crianças. Vários fatores podem ter contribuído para este acréscimo e, embora muitos permaneçam ainda desconhecidos, existem evidências consideráveis de que as alterações ambientais ocorridas neste período tiveram um papel relevante.

O aumento da poluição ambiental intra e extradomiciliar e a maior exposição a alérgenos intradomiciliares têm sido implicados como um risco em potencial para o desenvolvimento e exacerbação da asma e outras doenças alérgicas. As mudanças que ocorrem nas residências, como o uso de carpetes, cortinas e uma maior quantidade de objetos diversos, e as alterações na área de ventilação, determinam o acúmulo de alérgenos, principalmente aqueles que são provenientes dos ácaros. Por outro lado, mudanças comportamentais têm levado a um tempo maior de permanência dos indivíduos no domicílio, aumentando, assim, a exposição a esses alérgenos. Diversos trabalhos demonstraram a existência de uma associação entre o contato com aeroalérgenos, poluentes e fumaça do cigarro e o desencadeamento de crises de asma. Além disso, em moradias onde há uma menor quantidade de objetos que acumulam poeira e ausência de fumaça de cigarro, ocorre uma diminuição dos sintomas e da hiper-responsividade brônquica. Portanto, a associação entre exposição, sensibilização e doença alérgica é bastante forte.

A relação entre a exposição aos alérgenos ambientais e doenças alérgicas pode ser dividida em duas fases: a exposição do indivíduo geneticamente predisposto, levando à sensibilização e a exposição crônica deste indivíduo já sensibilizado aos alérgenos, levando à doença.

Em crianças geneticamente predispostas, a sensibilização aos alérgenos domiciliares sucede, em geral, nos primeiros três anos de vida. Na maioria das vezes, o aumento de IgE na criança pequena e a resposta imediata aos alérgenos são transitórios, desaparecendo com o crescimento. Acredita-se que as respostas imunológicas na criança ocorrem por um processo de seleção entre os linfócitos T_H1 e T_H2, influenciadas por aeroalérgenos ambientais, infecções e poluentes. O sistema imunológico do recém-nascido mostra um predomínio da resposta mediada pelo linfócito T_H2. Durante o crescimento ocorre a maturação das respostas imunes com conseqüente equilíbrio das respostas T_H1/T_H2. A eficiência deste processo é geneticamente determinada e depende, provavelmente, de vários outros fatores como o aleitamento materno, a exposição a infecções e o ambiente onde a criança vive. Existem trabalhos mostran-

do que na criança com antecedentes familiares diretos de alergia há um retardo na formação da resposta T_H1 e este fator favoreceria a sensibilização aos alérgenos domiciliares. A alergia forma-se, portanto, pela interação entre o sistema imunológico predisposto e os agentes ambientais como mostra a Fig. 2.1 (vide Capítulo 5).

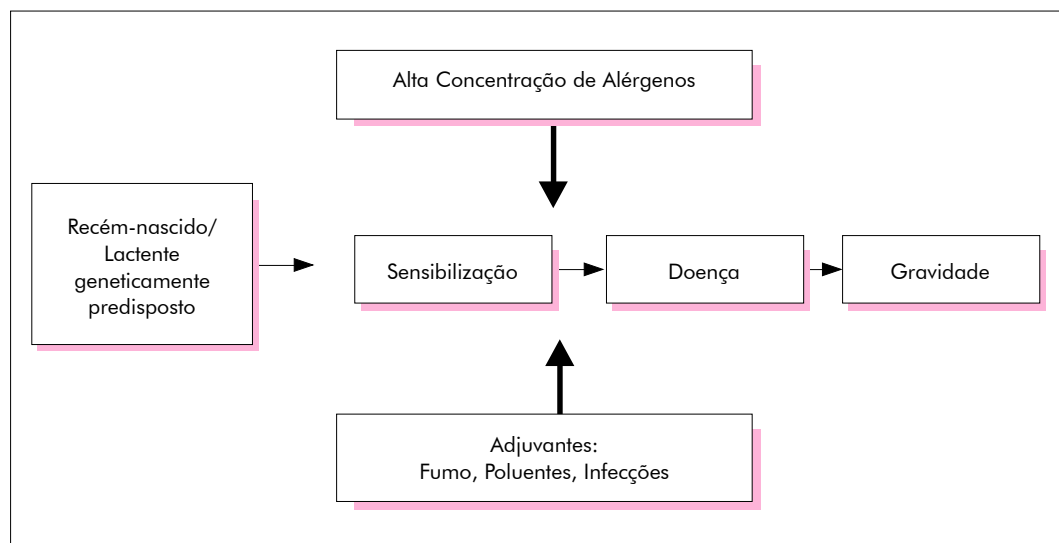



Fig. 2.1 — *Hipótese de sensibilização em crianças predispostas.*

Os principais alérgenos sensibilizantes são os ácaros domiciliares. Nos últimos anos, houve porém um grande progresso na identificação de outros alérgenos, como os derivados de animais domésticos, baratas, fungos e pólens.

Além da importância dos alérgenos, não se pode esquecer que as substâncias utilizadas na limpeza doméstica, a poluição extradomiciliar e a fumaça do cigarro funcionam como irritantes de vias aéreas favorecendo o desencadeamento da sintomatologia.

ALÉRGENOS INTRADOMICILIARES

POEIRA DOMICILIAR

A poeira domiciliar é composta por substâncias orgânicas e inorgânicas a saber: ácaros e suas fezes, fibras vegetais, epitélios de animais, fungos, restos de insetos, restos alimentares e partículas inorgânicas do meio ambiente. De todos estes componentes, os provenientes dos ácaros constituem os mais importantes.

ÁCAROS

Os ácaros são artrópodes microscópicos pertencentes a uma subclasse de aracnídeos medindo cerca de 0,1 a 0,3mm (Fig. 2.2). São organismos de vida livre que se nutrem da pele descamada, de suas próprias fezes, fungos e outras substâncias ricas em proteínas. Têm um balanço hídrico precário e o ambiente úmido favorece seu crescimento. Os ácaros excretam o que ingerem, parcialmente digerido e associado a enzimas digestivas, em uma partícula fecal recoberta por uma membrana. Grande parte dos alérgenos identificados estão presentes nas suas fezes. Podem ser divididos em ácaros da poeira domiciliar propriamente ditos e ácaros de

estocagem. Os ácaros da poeira são representados principalmente pelos gêneros *Dermatophagoides sp* e *Eurogliphus sp*. Os ácaros de estocagem são representados pelos gêneros *Acarus sp*, *Tyrophagus sp*, *Lepidoglypus sp, Glycophagus sp.* O ácaro *Blomia tropicalis,* inicialmente classificado como ácaro de estocagem, está presente na poeira de várias casas em grandes concentrações, em locais com clima tropical como Flórida, Porto Rico, Venezuela e Brasil. No Brasil, existem vários pacientes que apresentam teste cutâneo positivo e IgE específica para *B. tropicalis*, sendo, portanto, um elemento importante de sensibilização em nosso meio. Os ácaros vivem na poeira e estão presentes em reservatórios como colchões, sofás, tapetes, carpetes e cortinas e outros objetos que acumulem poeira e que sejam propícios ao seu desenvolvimento.

Fig. 2.2 — *Ácaro* — D. pteronyssinus.

Os ácaros foram relacionados ao desenvolvimento de doenças alérgicas há longo tempo. Existe uma alta proporção de pacientes com manifestação de doença alérgica respiratória, sensíveis aos ácaros quando comparada à população normal. Inicialmente relacionou-se a presença de 100 ou mais ácaros por grama de poeira domiciliar ao aumento do risco de desenvolvimento de doença alérgica. Após a descoberta dos grupos de alérgenos principais do grupo 1 (Der p 1 e Der f 1) estabeleceu-se que o maior risco de desenvolvimento de doença alérgica ocorreria em um nível superior a 2µg/g poeira (o que equivale a 100 ácaros/g poeira), enquanto que níveis superiores a 10µg de Der p 1 levariam ao desencadeamento de crises de asma. Trabalhos recentes sugerem que a sensibilização pode ocorrer em níveis muito inferiores aos 2µg/g poeira inicialmente sugeridos e que níveis como 0,1µg/g poeira já poderiam causar sensibilização em indivíduos geneticamente predispostos.

Após a descoberta destes alérgenos principais, outros presentes nos ácaros foram descritos, muitos deles relacionados a enzimas digestivas e presentes nas fezes dos mesmos. Hoje já existem pelo menos nove grupos de alérgenos clonados para os dermatofagóides.

Alérgenos de Origem Animal

Os epitélios de animais desempenham um papel importante no desencadeamento das crises de asma. Em estudo realizado na Dinamarca, observou-se que pacientes asmáticos que possuíam animais eram mais sintomáticos que os controles (que não possuíam animais) e, ainda, os pacientes tendiam a não relacionar o desencadeamento dos sintomas ao contato com os mesmos. Alérgenos provenientes de animais podem ser encontrados em altas concentrações, mesmo em locais onde os animais não tenham acesso, como, por exemplo, escolas e locais de trabalho, trazidos nas roupas de pessoas que os possuam. Este fato dificulta a realização de medidas de higiene ambiental.

O alérgeno principal do gato (Fel d I) está presente nas glândulas sebáceas e salivares do animal e é abundante em carpetes, colchões e mobília. Ao contrário do alérgeno do ácaro, pode ficar em suspensão por um longo período. A presença de carpete no ambiente aumenta muito as concentrações de Fel d 1. Após a retirada do gato do ambiente, os níveis de alérgenos tendem a permanecer altos por um período longo de até seis meses, às vezes levando anos para seu desaparecimento completo.

Os alérgenos do cão (Can f 1 e Can f 2) já foram purificados e estão presentes em níveis até 100 vezes mais altos nas residências onde existam esses animais. Da mesma forma que os alérgenos do gato, os do cão podem permanecer por longos períodos suspensos, porém, há, ainda, poucos trabalhos devido sua descoberta recente.

Os alérgenos de roedores (Mus m I, Mus m II e Rat n 1) foram purificados da urina e já foram demonstrados na poeira doméstica.

Baratas

As baratas são importantes agentes de sensibilização especialmente em pacientes de áreas urbanas e com baixo nível socioeconômico ou em áreas onde haja maciça infestação pelo inseto. A maior concentração de alérgenos ocorre no chão da cozinha e nos armários da mesma, porém, podem estar presentes no quarto, na cama e em outros objetos que acumulem poeira.

Existem dois tipos de baratas que podem comprovadamente provocar sensibilização: a *Blattella germanica* e a *Periplaneta americana*. A primeira contém cinco alérgenos já estudados (Bla g1 a 5, dois deles são enzimas), enquanto que a segunda contém dois alérgenos: Per a1 e a2. Observou-se que 20-60% da população está sensibilizada a estes alérgenos. No Brasil, a positividade a barata encontra-se entre 20-32,6% nos estudos realizados.

Fungos

Os fungos estão presentes tanto no ambiente domiciliar como no ambiente externo. No domicílio estão presentes geralmente em locais com umidade elevada, mal ventilados e quentes, o que favorece o seu crescimento. As áreas de concentração dos fungos nas residências são os banheiros, em locais como rejuntes de azulejos e cortinas plásticas, cozinhas, dentro de armários embaixo da pia ou mal ventilados, nos quartos, em locais onde haja plantas, além de dutos de ar-condicionado e umidificadores. Os fungos podem, ainda, estar dispersos pelo ar através de seus esporos.

Existem muitas espécies de fungos que podem estar implicados no desencadeamento de doenças alérgicas, porém poucos alérgenos fúngicos foram isolados, como, por exemplo, o alérgeno principal da *Alternaria sp* (Alt a1). Este alérgeno determina positividade ao teste alérgico, mesmo em baixas concentrações, nos pacientes sensíveis ao fungo. Outros alérgenos fúngicos isolados foram os do *Cladosporium sp* (Cla HI e Cla H2). Sabe-se, entretanto, que

existem mais de 60 antígenos nos fungos e em seus extratos. Os *Aspergillus sp*, gênero ao qual pertence o *Aspergillus fumigatus*, causador da aspergilose broncopulmonar alérgica, provavelmente tem um papel no desencadeamento de doenças alérgicas, todavia, existem dificuldades no isolamento de seus alérgenos. A reatividade cutânea ao fungo difere entre as várias espécies, porém, o *Aspergillus* aparentemente determina menor positividade que as obtidas com *Alternaria sp* e *Cladosporium sp*. Estudos realizados em várias partes do mundo mostraram uma positividade aos testes alérgicos cutâneos bem inferior à obtida com outros alérgenos.

Outros fungos podem causar doenças alérgicas, porém, ainda há necessidade de trabalhos adicionais para caracterizá-los e quantificá-los, a fim de que se possa identificá-los e utilizar este conhecimento para tratar as doenças alérgicas.

Pólens

Os pólens são claramente implicados nas doenças alérgicas, principalmente em países onde as estações climáticas são bem definidas. O termo rinite *sazonal* decorre da associação dos sintomas alérgicos com a estação polínica. Há vários estudos relacionando diversos tipos de pólens ao desencadeamento de sintomas. No Brasil, há poucos dados sobre o fato, exceto na região Sul do país, onde a estação polínica é mais bem definida. Seus alérgenos podem ser encontrados na poeira doméstica e podem estar dispersos pelo ar. Em Curitiba, registrou-se uma variação sazonal (pico em outubro, novembro e dezembro) da rinoconjuntivite alérgica em crianças e adultos sensibilizados ao pólen *Lolium multiforum* e a prevalência foi maior em adultos.

IRRITANTES

Estudos epidemiológicos sugerem que os poluentes e os irritantes do ambiente extra e intradomiciliar podem levar ao desencadeamento ou ao aumento da resposta inflamatória em indivíduos com doenças respiratórias, inclusive com a liberação de citocinas e outros mediadores. Podem, também, levar a danos tóxicos às células.

No ambiente intradomiciliar, o fumo representa o maior poluente. A queima do cigarro está associada à liberação de mais de 3.800 componentes que podem agir como irritantes, imunossupressores e agentes carcinogênicos. O tabagismo passivo está relacionado com o desenvolvimento de crises de asma, principalmente durante os primeiros anos de vida. As crianças que são expostas ao fumo (principalmente filhos de mães fumantes) têm maior tendência a desenvolver doenças respiratórias, incluindo a asma, e apresentam risco de agravamento destas doenças quando expostas a grandes concentrações do mesmo, além de alterações nas provas de função pulmonar e maior positividade aos testes cutâneos para aeroalérgenos.

Outros agentes que contribuem para a poluição intradomiciliar são o gás utilizado nos fogões e aquecedores, a queima de lenha em lareiras, os produtos utilizados na limpeza da casa e o material de construção, como o cimento, tintas e vernizes. Os principais poluentes do ambiente intradomiciliar podem ser vistos na Tabela 2.1.

ALÉRGENOS EXTRADOMICILIARES

A poluição extradomiciliar está relacionada a agentes produzidos pelas indústrias e à queima de combustíveis derivados do petróleo, como o dióxido de enxofre, o ozônio, os nitratos e o gás carbônico. Não existem cuidados específicos a não ser o fechamento de portas e janelas em locais muito poluídos. Evitar exercícios nos períodos de altos níveis de poluentes.

Tabela 2.1 Principais Poluentes do Ambiente Intradomiciliar		
Poluente	*Fontes*	*Sintomas*
NO, NO_2 CO, CO_2	Aquecedores a gás, querosene, fogões, fumo	Irritação dos olhos, nariz, boca, hiper-responsividade brônquica, confusão, náusea
Formaldeído	Colas,carpetes (novos), alguns móveis	Irritação dos olhos, nariz, boca, garganta,
Compostos orgânicos voláteis	Tintas, aerossóis, pesticidas, herbicidas, combustão de madeira, cigarro e querosene	Irritação dos olhos, nariz, boca, garganta, toxicidade das vias aéreas
Partículas respiráveis	Cimento, cigarro	Tosse, desencadeamento de hiper-responsividade brônquica

Fonte: Fernandez-Caldas E, Fox RW, 1992.

INFECÇÕES

As infecções podem desempenhar um fator de pressão na modulação da resposta imune na criança, porém, seu papel é controverso. Após uma infecção por vírus sincicial respiratório, a criança pode desenvolver uma resposta do tipo T_H2, com aumento de IgE e hiper-responsividade brônquica (vide Capítulo 10). A infecção pelo vírus do sarampo leva à supressão da síntese de IL12, determinando, também, uma resposta T_H2. Por outro lado, outros estudos sugerem que a infecção por outros vírus respiratórios pode induzir uma resposta de tipo T_H1, produzindo um efeito protetor em relação à doença alérgica respiratória. Observou-se que indivíduos alérgicos têm menor positividade ao PPD quando comparado as não alérgicas, sugerindo que haveria uma relação entre exposição à tuberculose e baixa prevalência de alergia, entretanto esta observação parece dever-se ao fato que os atópicos têm a resposta imune do tipo T_H1 deprimida. Novas investigações deverão ser realizadas no sentido de mostrar qual o real papel das infecções no desencadeamento da alergia.

O CONTROLE AMBIENTAL

CONSIDERAÇÕES GERAIS

Existem evidências de uma relação dose/resposta entre a exposição a aeroalérgenos e o desencadeamento de respostas alérgicas em diversos trabalhos realizados em todo o mundo. Os estudos de higiene ambiental sugerem que a contínua exposição aos alérgenos levaria a um agravamento das doenças alérgicas e que a redução do contato com os mesmos levaria à diminuição dos sintomas. Considerando-se o que foi exposto, as medidas de higiene ambiental tornam-se um importante instrumento preventivo nas doenças alérgicas.

Os pacientes que devem ser submetidos às medidas de higiene ambiental são todos aqueles que têm uma história sugestiva de alergia associada à presença de testes cutâneos positivos e/ou aumento de IgE específica para o alérgeno ou familiares alérgicos e, ainda, apresentam um ambiente desfavorável. Recentemente, a higiene ambiental tem sido indicada também como profilaxia primária em recém-nascidos e lactentes, com o potencial de desenvolver patologias alérgicas (geneticamente predispostos).

Muitos pacientes e familiares rejeitam as medidas de higiene ambiental considerando que demandam muito tempo ou são de difícil execução, dispendiosas e sem garantia de sucesso. Há uma grande dificuldade na aceitação das medidas, pois o paciente e seus familiares geral-

mente não conseguem visualizar os alérgenos que causam sua doença e, conseqüentemente, valorizar os benefícios dos cuidados ambientais.

A adesão às medidas de controle ambiental dependerá de instruções cuidadosas, de preferência verbalmente e por escrito, e personalizadas. É importante que o médico tenha em mente que as orientações devem ser reforçadas a cada consulta e devem ser realizadas em etapas, dependendo de condições financeiras e do entendimento da sua importância.

Deve-se ressaltar que a melhora dos sintomas não ocorre imediatamente após a retirada dos alérgenos, podendo demorar meses após tomadas as medidas adequadas. Embora o quarto da criança seja o objetivo principal do controle ambiental, não devemos esquecer os outros ambientes, pois, na maioria das vezes, os níveis de poeira do quarto estão diretamente relacionados com os dos outros ambientes. Em um estudo realizado no Serviço de Alergia e Imunologia do Hospital do Servidor Público Estadual (São Paulo), 93% dos pacientes referiram ter adotado alguma medida de higiene ambiental, contudo apenas 10% destes forraram o colchão com capas antiácaros, medida esta considerada pela literatura como a de maior importância.

ORIENTAÇÕES

Ácaros

Métodos de redução dos ácaros foram desenvolvidos nos últimos anos após o entendimento de sua ecologia. As medidas de higiene ambiental têm como objetivo a redução nos locais de maior concentração natural do ácaro e tornar os locais remanescentes impróprios para sua sobrevivência. A maioria das medidas de controle dos ácaros é relativamente simples e algumas, como a remoção de objetos do quarto do paciente, não implicam em custos.

— *Forrar os colchões e travesseiros com plástico ou qualquer outra forração impermeável ao ácaro.* Observa-se que a atividade e a gravidade das alergias respiratórias nos indivíduos sensíveis aos ácaros está diretamente relacionada à presença destes em altas concentrações em reservatórios como a cama dos pacientes. A troca freqüente da roupa de cama, lavando a mesma em água quente (acima de 55°C) e a exposição do colchão ao sol são medidas complementares que devem ser realizadas, porém, não substituem a colocação da capa nos colchões e travesseiros. As partes expostas da cama, não recobertas com capas, deverão ser limpas com freqüência.

— *Retirar os tapetes e carpetes da casa, principalmente do quarto do paciente*. O piso da casa deve ser cerâmico ou vinílico, facilitando a limpeza com pano úmido, não se devendo varrer o domicílio com vassoura. Os carpetes são importantes reservatórios de ácaros e outros aeroalérgenos, dificultando extremamente a limpeza da casa e a eliminação dos mesmos.

— *Limpar a mobília do quarto e da casa com pano úmido com freqüência superior a uma vez por semana*.

— *As cortinas devem ser retiradas, substituídas por persianas laváveis ou devem ser utilizadas cortinas de tecido leve, que possam ser lavadas a cada 15 dias no máximo*.

— *A casa do paciente deve ser arejada e ensolarada, evitando-se o uso de umidificadores ou a permanência do paciente em locais úmidos e pouco ventilados, já que em ambientes onde a umidade do ar é maior que 60%, ocorre maior proliferação do ácaro*.

— *Evitar a permanência dos pacientes alérgicos em sofás de pano, onde há altas concentrações de ácaros e, de preferência, trocar o revestimento dos sofás da casa por capas de fácil limpeza*.

— *Os aspiradores de pó podem diminuir a quantidade de alérgenos removendo grandes quantidades de poeira, desde que estejam equipados com filtros HEPA (*high-efficiency *particulate air). Os aspiradores comuns podem, ao contrário, aumentar as quantidades de aeroalérgenos no ambiente*.

— Há controvérsias quanto ao uso de acaricidas: Os acaricidas diminuem a população de ácaros em cerca de 50% em tapetes e carpetes necessitando de nova aplicação cada dois meses, porém, são ineficazes nos colchões. Entretanto, podem causar sensibilização no paciente asmático e no indivíduo que o aplica. Estão indicados como tratamento complementar, após a execução de outras medidas, como cobertura de colchões e retirada de carpetes. Algumas substâncias acaricidas como o ácido tânico a 1% desnaturam proteínas e levam à redução dos alérgenos relacionados aos ácaros.

— *Os cobertores devem ser substituídos por edredons que possam ser lavados quinzenalmente*.

— *O quarto do paciente deve ter o menor número possível de objetos que acumulem pó e que, portanto, possam ser reservatórios dos ácaros, a saber: livros, revistas, brinquedos de pelúcia, caixas, quadros.*

— *O uso de desumidificadores não reduz o crescimento dos ácaros em ambientes úmidos, tornando-se assim um gasto desnecessário*.

Alérgenos de Origem Animal

Um aspecto que deve ser levado em consideração com relação aos animais domésticos é o fator emocional, uma vez que o paciente ou a família tem um vínculo afetivo forte com os animais. Muitas vezes a retirada do animal doméstico é uma das tarefas mais difíceis que o médico enfrenta em relação ao controle ambiental.

Outra dificuldade em relação aos alérgenos de animais é a possibilidade de exposição do paciente a eles em locais públicos, trazidos nas roupas de pessoas que os possuam como as crianças em escolas.

— *Remover o animal da casa*. Deve lembrar porém que os alérgenos do gato podem permanecer na casa do paciente, em altos níveis, até quatro a seis meses após a retirada do animal.

— *Se a remoção do animal não for possível, o mesmo deve ficar fora de casa e deve ser lavado o mais freqüentemente possível (uma vez por semana pelo menos) o que reduz significantemente os níveis de alérgenos de cães e gatos*.

— *As medidas utilizadas para o controle do ácaro, como revestir colchões com plástico, retirar os carpetes da casa e outras, também diminuem a concentração de alérgenos de animais.*

— *A utilização de aspiradores com filtros HEPA, como o uso destes filtros no domicílio, diminui também a quantidade de alérgenos de origem animal.* Os demais aspiradores, como por exemplo os com filtro eletrostático e com água, não diminuem as concentrações de Fel d 1 de maneira efetiva.

Baratas

— *Erradicação do inseto, inclusive com dedetização periódica da casa, pode resolver o problema do aparecimento das baratas.*

— *Os cuidados orientados para a diminuição dos alérgenos do ácaro podem diminuir os alérgenos das baratas*.

Fungos

A principal medida de controle dos fungos consiste na diminuição da umidade do ambiente e o uso de fungicidas:

— *O ambiente deve ser ensolarado e arejado.*

— *No banheiro, os azulejos e cortinas devem ser lavados com compostos clorados ou fungicidas que retardam o crescimento dos fungos. Não devem ser deixadas roupas molhadas, o que favorece o aumento de umidade.*

— *As plantas devem ser evitadas na casa.*

— *Observar se existem paredes úmidas e se não há vazamentos.*

— *Os desumidificadores podem ser considerados, embora não exista comprovação de sua eficácia em estudos prévios, além de poderem ressecar o ambiente.*

— *Os armários devem ser bem ventilados.*

Pólens

Os cuidados ambientais em relação aos pólens são difíceis, porem na estação polínica deve-se orientar os pacientes sensibilizados para:

— *Uso de óculos evitando o contato com os olhos.*

— *Fechar bem as janelas e portas da casa, como também as janelas dos carros.*

— *Os pacientes não devem se expor a locais onde haja plantas ou florestas, principalmente à tarde e à noite.*

Cuidados Adicionais

— *Os pais do paciente alérgico devem ser encorajados a abandonar o tabagismo. O fumo deve ser proibido a todas as pessoas no ambiente domiciliar. Esta medida é de difícil execução em locais públicos, porém, de fácil execução na casa do alérgico.*

— *Evitar a inalação, manipulação e permanência em ambientes com tintas, solventes ou cimento.*

— *As construções ou "reformas" devem ser evitadas ou o paciente deve ser retirado da casa durante a execução das mesmas.*

— *O gás e os aquecedores devem ficar fora de casa, em locais bem ventilados.*

— *Evitar o uso de produtos de limpeza irritantes no interior da casa. Dar preferência aos sabões e álcool na limpeza da casa.*

— *Evitar o uso de inseticidas.*

BIBLIOGRAFIA

1. Arruda LK, Vailes LD, Platts-Mills TAE. et al. Sensitization to Blomia tropicalis in patients with asthma and identification of allergen Blot t 5. Am J Crit Care Med 155:393-50, 1997.
2. Avner D, Woodfolk JA, Platts-Mills TAE. Washing cats: quantitation of Fel d I allergen removed by water immersion. J Allergy Clin Immunol 95:262-7, 1995.
3. Bessot JC, de Blay F, Pauli G. From allergen sources to reduction of allergen exposure. Eur Respir J 7:392-7, 1994.
4. Björkstén B. The intrauterine and postnatal environments. J Allergy Clin Immunol 104:1119-1127, 1999.
5. Braun-Fahrländler C, Vnille JC, Sennhauser FH, Gnehm HP, Rutishausen M, Wanner HV. Respiratory health and long-term exposure to air pollutants in Swiss school children. Am J Respir Crit Care Med 155:1042-9, 1997.
6. Camargo MF, Criado RFJ, Camargo LM, Rached IC, Aun WT, Mello JF. Adesão dos pacientes com alergia respiratória às medidas de higiene ambiental. Anais do XXVI Congresso Brasileiro de Alergia e Imunopatologia. Rev Bras Alergia Imunopatol 21:173, 1998.

7. Chan-Yeung M, Manfreda J, Dimich-Ward H, Lam J, Ferguson A, Warren P, Simons E, Broder I, Chapman M, Platts-Mills T, Becker A. Mite and cat allergen levels in homes and severity of asthma. Am J Respir Crit Care Med 152:1805-11, 1995.
8. Chapman MD, Heymann PW, Sporik RB, Platts-Mills TA. Monitoring allergen exposure in asthma:new treatment strategies. Allergy 50:29-35, 1995.
9. Charpin D, Dutau H. Role of allergens in the natural history of chidhood asthma. Ped Pulmonol Suppl 18:34-6, 1999.
10. Cesar P, Trippia SG, Rosario Filho NA, Caleffe LG. Validação do questionário do ISAAC para rinite alérgica sazonal (polinose) em Curitiba. Anais do XXVI Congresso Brasileiro de Alergia e Imunopatologia. Rev Bras Alergia Imunopatol 21:156, 1998.
11. Custovic A, Taggart SC, Francis HC, Chapman MD, Woodcock A. Exposure to house dust mite allergens and the clinical activity of asthma. J Allergy Clin Immunol 98:64-72, 1996.
12. Custovic A, Woodcock A. Allergen avoidance. British J Hosp Med 56(8):409-12, 1996.
13. Dockerey DW, Speizer FE, Stram DO, Ware JH, Spengler JD, Ferris BJ. Effects of inhalable particules on respiratory health of children. Am Rev Respir Dis 139:587-594, 1989.
14. Durham SR. Allergen avoidance measures. Respiratory Med 90:441-4, 1996.
15. Evans III R. Enviromental control and immunotherapy for allergic disease. J Allergy Clin Immunol 90:462-468, 1992.
16. Fernandez-Caldas E, Fox RW. Environmental control of indoor air polution. Med Clin North Am 76:935-951, 1992.
17. Gutman AA, Bush RK. Allergens and others factors important in atopic disease. In: Patterson R. et al. — Allergic Diseases,4rd ed. J.B. Lippincott Company, pp. 93-158, 1994.
18. Koschy KS, Jörres R, Nowak D, Magnussen H, Specken P et al. The effect of ozone exposure on allergen responsiveness in subjects with asthma or rhinitis. Am J Resp Crit Cases Med 153:56-62, 1996.
19. Kuehr J, Ftischer T, Meinert R, Barth R, Schraub S, Urbanek R, Karmaus W, Forster J. Sensitization to mite alllergens is a risk a factor for early and late onset of asthma and for persistence of asthmatic signs in children. J Allergy Clin Immunol 95:655-662, 1995.
20. Kunkel G, Schierhorn K. Air pollution and allergic and nonallergic disease. ACI International, 11:82-85, 1999.
21. McDonald LG, Tovey E. The role of water temperature and laundry procedures in reducing house dust mite populations and allergen contents of bedding. J Allergy Clin Immunol 90:599-608, 1992.
22. Mori JC, Mello LM, Jardim RF, Mello JF. Asma brônquica: o controle ambiental é eficaz? J. Pneumologia.19:169-174,1993.
23. Murray AB, Fergusson AC. Dust free bedroom in the treatment of asthmatic children with house dust or house dust mite allergy-a controlled trial. Pediatrics 71:418-422, 1983.
24. Plaschke P, Janson C, Balder B, Low, Hagen O, Jarvholm B. Adult asthmatics sensitized to cats and dogs: symptoms, severity, and bronchial hyperresponsiveness in patients with furred animals at home and patients without these animals. Allergy, 54:843-50, 1999.
25. Platts-Mills TA et al. Dust mite allergens and asthma-a worldwide problem. J Allergy Clin Immunol 83:417, 1989.
26. Platts-Mills TAE, Vervloet D, Thomas WR, Aalberse RC, Chapman MD. Indoor allergens and asthma — Third International Workshop. J Allergy Clin Immunol 100, 2-24, 1997.
27. Rizzo MC. O impacto do meio ambiente no trato respiratório. J Pediatr 74:s12-s20, 1998.
28. Solomon WR, Platts-Mills TAE. Aerobiology and inhalant allergens. In: Middleton Jr E, Reed CE, Ellis EF, Adkinson NF, Yunginger JW, Busse WW. Allergy — Principles and Practice — 5th ed. Mosby, pp. 367-403, 1998.
29. Sporik R, Heymann PW, Fernandes Caldas E, Platts-Mills TAE. Indoors allergens and asthma. In: Tinkelman DG, Naspitz, CK. Childhood asthma, pathophysiology, and treatment. 2rd ed., New York, Marcel Dekker, 1993.
30. Tovey E, Marks G. Methods and effectiveness of enviromental control. J Allergy Clin Immunol 103:179-191, 1999.
31. Wood RA, Chapman MD, Adkinson NF Jr, Eggleston PA. The effect of cat removal on allergen content in household-dust samples. J Allergy Clin Immunol 83:730-734, 1989.
32. Woodfolk JA, Luczynska CM, Blay F, Chapman MD, Plats-Mills TAE. The effect of vaccuum cleaners on the concentration and particle size distribuition of airborne cat allergen. J Allergy Clin Immunol 91:829-837, 1993.

CAPÍTULO

Exames Complementares para o Diagnóstico das Doenças Alérgicas

João Ferreira de Mello
Bárbara Gonçalves da Silva

INTRODUÇÃO

No diagnóstico das doenças alérgicas tem grande importância a anamnese, através da qual são obtidos dados sobre os prováveis alérgenos implicados na sensibilização do paciente. À anamnese, seguem-se o exame físico e exames complementares que, embora não sejam específicos para a etiologia das manifestações alérgicas, permitem direcionar o diagnóstico e conseqüente tratamento. Os exames complementares incluem o hemograma, no qual a presença de anemia pode sugerir alergia alimentar; leucopenia e agranulocitose podem indicar reação a drogas; e eosinofilia, a qual se constitui um dos principais indícios de processos alérgicos, uma vez afastadas outras causas, como por exemplo parasitoses. Além do hemograma, o citológico nasal e as radiografias de seios da face, cavum e tórax também auxiliam no diagnóstico de outras patologias que podem mascarar ou complicar a doença alérgica.

Dentre os métodos diagnósticos utilizados para as doenças alérgicas, citam-se os testes cutâneos de leitura imediata (puntura, intradérmico) e tardia (*patch test*) e os métodos *in vitro*, como o RAST (*radioallergoabsorbent test*). Existem, ainda, métodos *in vitro* utilizados principalmente para fins de pesquisa, como a liberação da histamina e da triptase pelos basófilos e a detecção das proteínas catiônica eosinofílica e básica principal.

TESTES CUTÂNEOS

Os testes cutâneos utilizados no diagnóstico das alergias envolvem os mecanismos de hipersensibilidade tipos I (imediata) e IV (tardia), de acordo com a classificação de Gell e Coombs (vide Capítulo 1). Os de leitura imediata incluem a escarificação, a puntura ou “Prick” e o intradérmico, enquanto que os testes que avaliam a hipersensibilidade tardia são representados pelos testes de contato ou *patch test* (epicutâneos) e pelo estudo da imunidade celular (intradérmico).

A correta interpretação dos testes cutâneos depende da experiência do técnico; da cor da pele; da reatividade cutânea no dia do teste; da potência e da estabilidade dos extratos; da profundidade da agulha, da força, da duração e do ângulo da aplicação. Para a realização destes testes estão disponíveis agulhas entre 25 e 27mm de diâmetro, lancetas de metal e plásticas e o “multitest”, que contém oito agulhas com os alérgenos a serem estudados.

ESCARIFICAÇÃO

Este teste é realizado com um escarificador de ponta romba, que produz uma pequena arranhadura de 0,3 a 0,6mm, através da qual, uma pequena gota da solução antigênica é aplicada, permanecendo por 20 minutos. Deve-se evitar o sangramento, pois pode ocorrer absorção de grandes quantidades do alérgeno. O resultado falso positivo pode ser devido a dermografismo. São desvantagens deste método: a quantidade do alérgeno a ser introduzida é grande e a absorção através da pele não pode ser estimada com segurança. Este teste não é utilizado de rotina, devido ao risco de transmissão doenças infectocontagiosas, como hepatite e AIDS. É 20 a 60 vezes mais sensível do que o teste de puntura e 500 vezes menos sensível do que o teste intradérmico.

PUNTURA OU PRICK

É realizado, usualmente, na superfície volar do antebraço, para comodidade do paciente, embora possa ser realizado na porção superior do dorso, que é mais reativa do que o antebraço. Na pele é feita antissepsia com álcool etílico a 70%, devendo-se secá-la completamente antes do teste. Um instrumento pontiagudo é passado através da gota do extrato alergênico ou controle a ser testado, num ângulo entre 45º a 60º da epiderme. Além dos alérgenos a serem pesquisados, como os ácaros, fungos, pó e alimentos, são realizados os controles positivo, que compreende a histamina ou a codeína, e o negativo, que utiliza o diluente para preservar o extrato, como a glicerina a 50%. O controle negativo é importante na detecção de reação inespecífica como o dermografismo e uma reatividade traumática que possa ocorrer ocasionalmente.

A leitura é feita usualmente após 15 minutos para a histamina e 15 a 20 minutos para os alérgenos. Deve haver um espaço de 2 a 2,5cm entre cada gota do extrato e uma distância de 5cm em relação ao pulso e de 3cm para a fossa antecubital. O edema e o eritema são medidos em milímetros e comparados com os controles positivo e negativo. A medida é feita através da soma do maior diâmetro da pápula com a do tamanho vertical a este maior diâmetro, dividido por dois. O resultado pode ainda ser dado de forma semiquantitativa, através de cruzes, refletindo o tamanho relativo das pápulas e do eritema e a presença de pseudópodes. A pápula causada por traumatismo do instrumento pode alcançar um diâmetro de 2,5mm, portanto, resultados menores de 3mm nem sempre indicam a presença de IgE específica (Fig. 3.1).

A positividade é dada através de pápula maior do que 3mm em relação ao controle negativo. Quanto maior a reação, maior a correlação com o quadro clínico, embora a puntura positiva *per se* não estabeleça sensibilização clínica.

Deve-se suspender os anti-histamínicos clássicos 24 a 72 horas antes do exame. O hidroxizine pode afetar o teste de puntura se ingerido até 96 horas antes do teste, enquanto que o astemizol pode suprimir o teste por até dois a três meses. Os anti-histamínicos não clássicos, como a loratadina e fexofenadina, devem ser suspensos uma semana antes.

Outras drogas podem afetar os testes cutâneos, como os antidepressivos tricíclicos, que devem ser suspensos sete dias antes e antagonistas H_2, suspensos 24 horas antes do teste. Os corticoesteróides sistêmicos de curta duração (30mg/dia, por uma semana) não suprimem os testes cutâneos, mas o uso crônico pode alterar parcialmente as reações cutâneas imediatas (doses maiores de 20mg/dia). Os corticóides tópicos utilizados por semanas podem suprimir os testes cutâneos se realizados nos locais de aplicação da medicação, devendo os mesmos ser descontinuados por duas a três semanas antes.

Os testes não devem ser realizados nos locais de dermatite atópica ativa e, se realizados nos pacientes com dermografismo, torna-se necessário interpretar os resultados com cautela.

Fig. 3.1 — *Técnica de puntura.*

Quanto ao número de alérgenos a serem testados, em crianças menores de dois anos a quantidade é pequena, pois, nesta faixa etária ainda não ocorreu a exposição a todos os alérgenos. Em adultos, esse número depende da gravidade e da natureza da doença, assim como da localização geográfica do paciente e do motivo dos testes, se para o controle ambiental ou para indicação de imunoterapia. Se a história revela a presença de sintomas perenes ou se há dificuldade diagnóstica, pode ser necessário utilizar vários alérgenos para inalantes e alimentos.

Os testes cutâneos podem ser repetidos na infância, pois a reatividade cutânea à histamina aumenta nos primeiros anos. As crianças são inicialmente sensíveis aos alimentos e alérgenos intradomiciliares, desenvolvendo posteriormente sensibilidade aos pólens e fungos extradomiciliares. O surgimento de novas sensibilizações em adultos, como a aquisição de um animal doméstico ou mudança geográfica, são indicações de novo teste cutâneo. A imunoterapia pode diminuir a reatividade cutânea aos alérgenos após anos de tratamento.

Embora os testes cutâneos sejam seguros, podem ocorrer efeitos adversos. Reações imediatas sistêmicas são menos comuns com o teste de puntura em relação ao intradérmico, devido a sua menor absorção. Em pacientes com suspeita de anafilaxia, deve-se diluir o material para puntura em dez vezes. Nas gestantes, o teste só será feito se ele for necessário para o diagnóstico e tratamento.

Em relação à idade, é válido lembrar que a reatividade cutânea está diminuída nos extremos de vida. Nas crianças menores de dois anos, os níveis de IgE específica estão diminuídos e existe hiporreatividade da pele à histamina. A prevalência da positividade do teste de puntura aumenta até a terceira década, quando começa a diminuir, particularmente após os 50 anos (Tabela 3.1).

A correta interpretação dos testes cutâneos requer que os extratos alergênicos sejam conhecidos quanto à sua composição e potência, a qual diminui com o tempo, a diluição e as altas temperaturas. Extratos liofilizados são tão estáveis quanto os preservados em glicerina a 50%. Os reagentes cutâneos devem ser mantidos em geladeira e deve-se prevenir a contaminação bacteriana.

Pode ocorrer reação cutânea tardia, que surge uma a duas horas após a aplicação, com um pico entre seis a 12 horas e desaparece após 24 a 48 horas. Caracteriza-se por eritema, induração e edema, com infiltrado celular, deposição de fibrina, sem deposição de complemento, IgG, IgA ou IgM, ou lesão vascular. A fase tardia pode ocorrer após ativação imunológica (pelos aeroalérgenos, como fungos, pólens e ácaros) e não imunológica do mastócito. Esta reação pode ser inibida por corticosteróides, cerca de 1 a 2mg/dia, mas não por anti-histamínicos, enquanto que a resposta imediata é inibida pelos anti-histamínicos e não pelos corticóides. A propensão para desenvolver esta resposta tardia é dependente do tipo de antígeno, da sensibilidade do hospedeiro e da concentração do alérgeno injetado. O tratamento não deve ser baseado nesta reação.

Teste Intradérmico

É sempre precedido pelo teste de puntura, aplicado quando este é negativo em pacientes com história compatível com alergia, permitindo a identificação de um grande número de pacientes alérgicos com teste de puntura pouco sensível. A sensibilidade a extratos alergênicos de baixa potência também pode ser avaliada através deste método, que se utiliza de seringa com agulha hipodérmica de 0,5 ou 1ml, formando ângulo de 45º com a pele, com o bisel para baixo. Pode ser afetado pelas mesmas variáveis descritas para o *Prick test*, como a idade do indivíduo, a área do corpo na qual o teste será aplicado, a pigmentação cutânea, a interferência da medicação, a potência do extrato alergênico e a estabilidade biológica do extrato. Geralmente é realizado na porção superior do braço ou na superfície volar do antebraço (Fig. 3.2). O teste intradérmico utiliza a histamina ou o fosfato de codeína (1mg/ml do sal) como controle positivo. O volume injetado varia entre 0,01 a 0,05ml, produzindo pápula de 2 a 3mm de diâmetro e, em virtude da profundidade e da introdução de grandes quantidades do alérgeno, existe a possibilidade de reação sistêmica. Portanto, deve haver um cuidado especial com a preparação das diluições.

A leitura é feita em cruzes: + (eritema maior que o controle), ++ (eritema maior que 21mm), +++ (eritema e edema, sem pseudópodes) e ++++ (eritema, edema e pseudópodes) (Fig. 3.3)

Comparando-se o teste de puntura com o intradérmico, o primeiro é mais simples, seguro, rápido e específico em relação a este último. A maior sensibilidade do teste intradérmico se deve, em parte, à introdução de maiores volumes do alérgeno em relação aos testes de puntura. Por isso, os extratos do *Prick test* são 50 a 100 vezes mais concentrados do que os do intradérmico. A sensibilidade e a especificidade dos dois métodos variam de acordo com o alérgeno estudado, com a padronização, a dose e o critério de positividade. Embora o teste de puntura seja mais específico do que o intradérmico, as especificidades se igualam quando o intracutâneo é feito em concentrações menores.

Em resumo, são causas de falso-negativo nos testes cutâneos: utilização de alérgenos pouco potentes, *Prick test* muito superficial ou intradérmico muito profundo e a presença de sensibilidade localizada em determinada região cutânea. Dentre as causas de falso-positivo citam-se a presença de pigmentos irritantes no extrato, alérgeno contaminado, traumatismo causado pela agulha, testes próximos das superfícies de flexão, mistura ou troca de alérgenos e sensibilidade cutânea muito aumentada (Tabela 3.2).

Testes Cutâneos que Avaliam a Imunidade Celular

Para avaliar a imunidade celular através de testes cutâneos, estão disponíveis os testes epicutâneos, representados pelo teste de contato ou *patch test*, e os testes intradérmicos. O

patch test é utilizado para identificar a causa ou causas da dermatite de contato (DC) alérgica, através do qual uma pequena área de pele sadia é coberta com um curativo semi-oclusivo por dois dias, contendo o agente causal suspeito, devendo as substâncias estar em concentrações e veículos apropriados. O teste é considerado positivo quando o quadro clínico é reproduzido.

Este teste é feito geralmente no dorso, evitando-se a pele da região paraespinhal, distando cerca de 2,5cm da área da coluna vertebral. As fitas para o teste devem ser hipoalergênicas e adesivas, nas quais se coloca o alérgeno em papel de filtro com $1cm^2$ de área, aderidas a uma distância de 1cm entre cada substância a ser testada. Existem fitas prontas no mercado, como o *Finn Chamber*, oclusivo, contendo pequenas câmaras de alumínio de 8mm de diâmetro, e o *True Test*. O paciente deve evitar umedecer o local do teste. A leitura é feita em 48 horas, após 20 minutos da retirada da fita, sendo a área demarcada com caneta. Uma nova leitura é feita em 72 e em 96h, pois, cerca de 30% dos alérgenos que são negativos na leitura de 48 horas, tornam-se positivos com 96 horas. Por outro lado, algumas reações que são positivas em 48 horas, tornam-se negativas após 96 horas, considerando-se neste casos como DC de causa irritativa. O *patch* positivo requer correlação entre a exposição à substância e o surgimento da lesão.

A leitura das reações é feita em cruzes: (–) negativo; (+) eritema; (++) eritema e edema; (+++) eritema, edema e vesículas; (++++) eritema, edema, vesículas e ulcerações (Fig. 3.3).

Para a realização do teste de contato, utiliza-se a bateria padrão, constituída por *metais* (bicromato de potássio 0,5% e sulfato de níquel 2,5%); *tópicos* (bálsamo-do-peru 10%; hidroquinona 1%; timerosal 0,1%; parabens 1%; quaternium 15 2%; perfume mix); *corantes* (parafenilenodiamina 2%); *resinas* (colofonia 5%) e *borracha* (carba mix; tiuram mix). Nos casos de cosméticos, utilizá-los puros, mas nunca usar material na realização dos testes de contato

Fig. 3.2 — *Técnica de teste intradérmico.*

Tabela 3.1
Correlação Entre os Testes Epicutâneos (*Prick* Teste) e Intradérmicos

	Teste cutâneo	*Teste intradérmico*
Local de aplicação do antígeno	Epiderme	Derme
Tempo de realização do teste	Mais rápido	Mais demorado
Desconforto	Menor	Maior
Chances de ocorrer falso-positivo	Menor	Maior
Chances de ocorrer falso-negativo	Maior	Menor
Sensibilidade	Menor	Maior
Especificidade	Maior	Menor
Segurança	Maior	Menor
Realização em crianças	Mais fácil	Mais difícil

Tabela 3.2
Comparação Entre os Testes Epicutâneos e Teste *In Vitro* para Dosagem de IgE Específica (RAST)

	Teste cutâneo	*Rast*
Resultado	Rápido	Demorado
Custo	Menor	Maior
Sensibilidade	Maior	Menor
Segurança	Maior	Menor

Fig. 3.3 — *Leitura do teste intradérmico; formação de pápulas.*

do qual não se conheça a composição química. São utilizados cerca de 20 a 30 agentes, que identificam 50% a 70% das causas de DC alérgica. As substâncias devem ser guardadas em frascos escuros protegidos da luz, devendo as líquidas ser trocadas a cada seis meses e as sólidas, a cada cinco anos.

São causas de testes falso-negativo: técnica inadequada, baixa concentração ou quantidade da substância a ser testada, causa fotoalérgica de sensibilização, baixo nível de sensibilidade do paciente e uso de corticóide tópico ou sistêmico em altas doses. As causas de falso-positivo são: testes com irritantes, reação à fita adesiva, presença de impurezas no material a ser testado e o denominado *angry-back*, onde um teste fortemente positivo provoca reação inespecífica nos testes ao redor.

O teste de contato pode apresentar complicações como exacerbação da dermatose, hipo ou hiperpigmentação no local do teste, ulceração e infecção secundária.

Além da pesquisa para a dermatite de contato, os testes cutâneos tardios são utilizados para avaliar a imunidade celular (vide Capítulo 29 — Seção II). A presença de anergia mostra deficiência na imunidade celular e/ou ausência de sensibilização prévia. Para a avaliação da imunidade tardia são utilizados o PPD (antígeno protéico purificado), a streptokinase-streptodornase (SK-SD), candidina, histoplasmina e tricofitina, antígenos aos quais a maioria dos indivíduos já se sensibilizou. A técnica consiste na introdução intradérmica de 0,1ml do antígeno, através de seringa com agulha com angulação de 15-20 graus, distando cada aplicação 4cm uma da outra. Esta quantidade de antígeno produz queimação no local da aplicação e forma uma pápula de 5 a 10mm de diâmetro. O teste é lido em 48 horas e o diâmetro transversal da induração é medido em milímetros. A presença de área ≥ 2 mm de diâmetro, firme, é considerada como evidência de imunidade. Quando múltiplos agentes são testados, a presença de duas ou mais lesões ≥ 2 mm de diâmetro mostra que a hipersensibilidade tardia está intacta. Quando apenas um agente é testado, o resultado deve ser ≥ 5mm[2].

MÉTODOS DIAGNÓSTICOS *IN VITRO*

O diagnóstico *in vitro* é realizado preferencialmente nas seguintes condições: 1) presença de dermatografismo, ictiose ou eczema generalizado; 2) uso de anti-histamínicos ou outras medicações que possam afetar a leitura dos testes cutâneos de leitura imediata; 3) pacientes não cooperativos; 4) em indivíduos com risco de anafilaxia com o “Prick test” e 5) como método laboratorial para diagnóstico da aspergilose broncopulmonar alérgica.

DOSAGEM DA IGE TOTAL

A IgE aumenta lentamente nas crianças, alcançando níveis de adulto aos cinco-sete anos, para então diminuir novamente após os 70 anos de idade. Nível aumentado de IgE em crianças é sugestivo de alergia, excluindo-se as parasitoses intestinais, embora níveis normais não afastem este diagnóstico. Em adultos, o nível aumentado pode estar associado com outras doenças.

O método mais freqüentemente usado na medida da IgE total é o método tipo PRIST (*paper radioimmunosorbent test*), no qual a IgE do soro reage com a anti-IgE ligada à fase sólida. A reação é detectada pela adição de anti-IgE marcada com iodo I^{125}. A quantidade de radioatividade que fica na fase sólida é proporcional ao total de IgE.

A dosagem da IgE total tem valor clínico modesto, sendo o principal uso para a identificação de doenças alérgicas ou para se prever seu risco de desenvolvimento. A IgE também está aumentada na aspergilose broncopulmonar alérgica (ABPA), imunodeficiência congênita, mieloma IgE, nefrite intersticial por drogas, síndrome hiper IgE, alguns estágios de infecção por HIV, doença enxerto *versus* hospedeiro e nas doenças parasitárias.

DOSAGEM DA IGE ESPECÍFICA

A demonstração da IgE específica não significa necessariamente que existe alergia correspondente ao alérgeno. A presença de teste positivo na ausência de sintomas clínicos pode ser implicada como alergia latente.

O RAST (*radioallergosorbent test*) foi o primeiro método descrito para a determinação da IgE específica. Neste teste, pequenas alíquotas do soro a ser testado são adicionadas a alérgenos covalentemente ligados à fase sólida. A quantidade de IgE específica ligada ao alérgeno é então medida através da adição do anticorpo anti-IgE marcado com I^{125}. Após lavagem, a radioatividade é medida e comparada com uma curva padrão. Os resultados, em geral, variam entre classes 0 a 4 (Fig. 3.4).

Mesmo na pesquisa da IgE específica, é necessário dosar-se a IgE total, posto que, quando muito aumentada, pode mostrar uma IgE específica alta em virtude de ligações inespecíficas. Se a IgE total está aumentada, o resultado pode ser confirmado pelo teste de inibição do alérgeno.

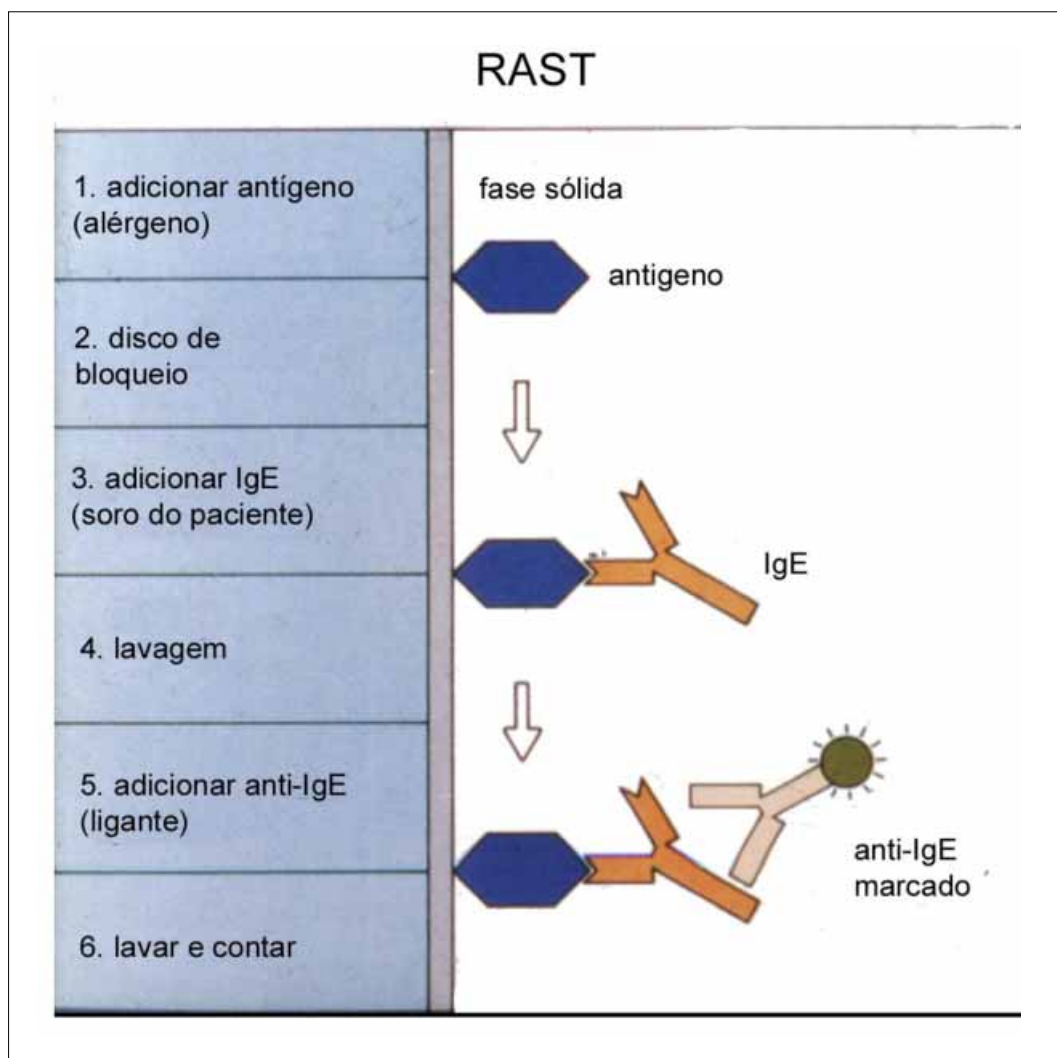



Fig. 3.4 — *Princípio da técnica de avaliação de IgE específico,* Radioallergosorbente test (RAS).

Quando o resultado não é francamente positivo, é possivel que (1) a proteína reconhecida pela IgE possa ser um constituinte menor da proteína total, levando a uma insuficiente ligação com a IgE; (2) a proteína reconhecida pela IgE possa ser lábil, seja pela sua estrutura molecular ou pela presença de enzimas proteolíticas na preparação alergênica; (3) a ligação química usada para ligar a proteína à fase sólida possa destruir o epítopo reconhecido pela IgE.

Além da IgE, podem ser pesquisados anticorpos da classe IgG, específicos para alérgenos, que, por vezes, ocorrem como resultado da exposição ao alérgeno ou em virtude da imunoterapia. Como a IgG está presente em maiores quantidades do que a IgE, o anticorpo IgG específico pode ligar-se em todos os receptores, prevenindo que a IgE se ligue, produzindo um resultado falsamente baixo ou negativo (Tabela 3.3).

Tabela 3.3 Fatores Interferentes para os Testes Epicutâneos
• Extremos de idade
• Presença de eczema
• Concomitância com doenças, como a insuficiência renal crônica
• Uso de medicamentos, como anti-histamínicos, antidepressivos tricíclicos e corticosteróides (mais de uma semana)

Antígenos alimentares também podem ser avaliados através dos métodos *in vitro*, reagindo de forma cruzada com os alérgenos inalantes, produzindo, freqüentemente, resultado falsamente positivo.

Para melhor acurácia, os métodos para dosagem IgE específica precisam mostrar resultados reconhecidamente positivos ou negativos em cada lote do reagente. Pacientes alérgicos sob imunoterapia têm anticorpos IgG que eventualmente interferem com métodos para identificação da IgE específica.

Inibição da Ligação do Anticorpo IgE Específico

Este método permite determinar a especificidade da ligação da IgE. O soro de indivíduos alérgicos é inicialmente misturado com alérgeno solúvel desconhecido. Depois, este soro é adicionado ao alérgeno padronizado de fase sólida (placa). Quanto mais potente for o alérgeno na fase fluida, menor será a quantidade de IgE livre a se ligar ao alérgeno de fase sólida.

A sensibilidade deste método comparada ao teste de puntura varia entre < 50% a > 90% (média entre 70% a 75%). Por esta razão é que o teste de puntura é preferido para o diagnóstico da sensibilidade IgE mediada. A correta interpretação do resultado deste exame depende da correlação entre o resultado dos testes e a anamnese e exame físico.

Outras variáveis que afetam o teste são: 1) apresentação inadequada do alérgeno no substrato; 2) a presença de determinantes antigênicos por reação cruzada e a 3) pureza e padronização dos alérgenos.

Testes *In Vitro* para a Avaliação da Imunidade Mediada por Células

As células que contribuem para a hipersensibilidade celular incluem os linfócitos, macrófagos e granulócitos. Os testes *in vitro* são usados para: 1) avaliar a função celular em pacientes com infecções recorrentes, por fungos, micobactérias e protozoários; 2) avaliar a depressão da

imunidade celular (AIDS, sarcoidose e câncer); 3) avaliar certos casos de hipersensibilidade a drogas; 4) avaliar a hipersensibilidade a produtos químicos, como o berílio e 5) avaliar as doenças auto-imunes (Guillain-Barré, hepatite crônica e tireoidite).

Para avaliar a competência celular existem ainda métodos não específicos, como: 1) contagem absoluta de linfócitos(< 1.200/mm^3 sugere resposta imune anormal); 2) marcadores anti–CD3 superfície; 3) contagem LTCD4+ e LTCD8+; 4) proliferação de linfócitos com mitógenos e estimulados por antígenos, (5) ativação do linfócito T pela secreção de interleucina 2; (6) determinação da porcentagem relativa de linfócitos *naive* ou de memória (CD45RO$^+$CD29$^+$) (vide Capítulo 29 — Seção II).

TESTES ORGÂNICOS DE PROVOCAÇÃO

O material a ser estudado pode ser aplicado na mucosa da conjuntiva, nas narinas, no trato gastrointestinal e brônquios. O teste de provocação conjuntival não é usado com freqüência, realizando-se preferencialmente o teste de contato. O teste de provocação nasal é mais específico, apresentando, porém, limitação clínica quanto a sua realização.

A broncoprovocação, na qual o paciente inala doses crescentes do alérgeno suspeito, deve ser realizada em ambiente hospitalar, pelo risco de reações graves; é considerada positiva quando ocorre diminuição do volume expiratório forçado no primeiro segundo em 20% (vide Capítulo 4). Todos os testes devem ser precedidos pela realização de um controle com solução salina e, se possível, com duplo-cego.

Quanto à provocação alimentar, esta consiste em eliminar da alimentação a substância à qual o indivíduo é sensível e identificar por meio da ingestão seletiva, o alimento responsável pela alergia alimentar (vide Capítulo 21).

BIBLIOGRAFIA

1. Barbee RA, Brown WGH, Kaltenborn W, Halonen M. Allergen skin test reactivity in a community population sample: correlation with age, histamine skin reactions and total serum immunoglobulin E. J Allergy Clin Immunol, 68:15-19, 1981.
2. Basomba A, Sastre A, Pelaez A et al. Standartization of the prick test. Allergy, 40: 395-399, 1985.
3. Bernstein IL, Storms WW. Practice parameters for allergy diagnostic testing. Ann Allergy Asthma Immunol, 75 (part 2):543-625, 1995.
4. Bjorksten F, Haahtela T, Backman A et al. Assay of the biologic activity of allergen skin test preparations. J Allergy Clin Immunol, 73:324-331, 1984.
5. Booth BH. Diagnosis of immediate hypersensitivity. In: Patterson R; Grammer LC; Greenberger PA Allergic diseases: diagnosis and treatment. Lippincott-Raven, 5th ed, p. 167, 1997.
6. Brown HN, Su S, Thantrey N. Prick testing for allergens standardized by using a precision needle. Clin Allergy, 11:95-98, 1981.
7. Delespesse G, De Manbenge J, Kennes B, Nicarse R, Govaerts A. IgE mediated hypersensitivity in aging. Clin Allergy, 7(2):155-60, 1977.
8. Demoly P, Michel FB, Bousquet J. In vivo methods for study of allergy skin tests, techniques, and interpretation. In: Middleton E Jr.; Reed CE; Ellis EF; Adkinson NF Jr.; Yunginger JW; Busse WW Allergy: Principles and Practice. Mosby-Year Book, Inc., 5th Edition, pp. 430, 1998.
9. Dreborg S. Skin tests used in type I allergy testing. Position paper prepared by the subcommittee on skin tests of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology. Allergy, 44(suppl. 10):22-59, 1989.
10. Eriksson NE. Diagnosis of IgE mediated allergy in clinical practice. Allergol Immunopathol, 22(4):139-151, 1994.
11. Gonçalves TMT, Martins ER, Rios JBM, Carvalho LP. Dermatite de contato: considerações clínicas, prevalência em testes realizados na Policlínica Geral do Rio de Janeiro. Cadernos Alergia Asma Immunol, 9(1):1-8, 1997.

12. Idrajana T, Spieksma FTM, Voorhorst R. Comparative study of the intracutaneous, scratch and prick tests in allergy. Ann Allergy, 29:639-660, 1971.
13. Kjellman NM. Predictive value of high IgE levels in children. Acta Paediatr Scand, 65:465, 1976.
14. Laduron PM, Janssen PFM, Gommersen W, Leysen JE. In vitro and in vivo binding characteristics of a new long-acting histamine H1-antagonist, astemizole. Mol Pharmacol, 21:294-300, 1982.
15. Lemanske RF, Kaliner MA. Late phase allergic reactions. Int J Dermatol, 22:401-409, 1983.
16. Mathias CGT, Maibach HI. When to read the patch test? Int J Dermatol, 18:127-128, 1979.
17. Ménardo JL, Bousquet J, Rodière M, Astruc J, Michel F-B. Skin test reactivity in infancy. J Allergy Clin Immunol, 75:646-651, 1985.
18. Miller J, Nelson HS. Suppression of immediate skin tests by ranitidine. J Allergy Clin Immunol, 84:895-899, 1989.
19. Nelson HS. Diagnostic procedures in allergy. I. Allergy skin testing. Ann. Allergy, 51:411-417, 1983.
20. Pipkorn U, Hammerlund A, Enerbaeck L. Prolonged treatment with topical corticosteroids results in na inhibition of the allergen-induced wheal-and-flare response and a reduction in skin mast cell numbers and histamine content. Clin Exp Allergy: 19:19-27, 1989.
21. Rao KS, Menon PK, Hilman BC et al. Duration of the supressive effect of tricyclic antidepressants on histamine-induced wheal-and-flare reactions in human skin. J Allergy Clin Immunol, 82:752-757, 1988.
22. Rios JBM, Carvalho LP, Martins ER, Emerson FE, Tebyriçá JN. Testes alérgicos intradérmicos, de puntura e injetáveis. In: Alergia Clínica: diagnóstico e tratamento. Ed. Revinter, p. 457, 1995.
23. Riscalla CM. Dermatite de contato alérgica, diagnóstico e tratamento. Rev Bras Alergia Immunol, 15(2):33-36, 1992.
24. Schatz M, Hoffman CP, Zeiger RS, Falkoff R, Macy E, Mellon M. The course of management of asthma and allergic diseases during pregnancy. In: Middleton E Jr, Reed CE, Ellis EF, Adkinson NF Jr, Yunginger JW, Busse WW Allergy. Principles and Practice. Mosby-Year Book, 5th Edition, p. 938, 1998.
25. Skog E, Forsbeck M. Comparison between 24- and 48-hour exposure time in patch testing. Contact Derm, 4:362-364, 1978.
26. Tipton WR, Nelson HS. Experience with daily immunotherapy in 59 adult allergic patients. J Allergy Clin Immunol, 69:194-199, 1982.
27. Umemoto L, Poothullil J, Dolovich J et al. Factors which influence late cutaneous allergic responses. J Allergy Clin Immunol, 58:60-68, 1976.
28. Vanarsdel PP, Larson EB. Diagnostic tests for patients with suspected allergic disease. Ann Intern Med, 110 (4):304-312, 1989.
29. Voorhorst R. Perfection of skin testing technique. A review. Allergy, 35:247-250, 1980.
30. Zeiss CR, Pruzansky JJ. Immunology of IgE-mediated and other hypersensitivity states. In: Patterson R, Grammer LC, Greenberger PA Allergic diseases: diagnosis and treatment. Lippincott-Raven, 5th ed, p. 27, 1997.

CAPÍTULO

Provas de Função Pulmonar em Crianças e Adolescentes

Joselina M. Andrade Cardieri
Joaquim Carlos Rodrigues
Lenisa Scarpel de Mello Bolonetti
Maria Helena Carvalho de Ferreira Bussamra

INTRODUÇÃO

Embora o desenvolvimento das técnicas para a mensuração da função pulmonar tenha se iniciado há mais de um século, somente nas duas últimas décadas esses testes tomaram impulso em pediatria, tornando-se extremamente úteis em estudos epidemiológicos, na avaliação de crianças portadoras de patologias pulmonares e nos estudos funcionais de crianças asmáticas. Com este enfoque, as publicações mais recentes, que têm recomendado cuidados na seleção dos equipamentos a serem utilizados, critérios para a escolha de valores referenciais e normatização da execução e da interpretação dos testes funcionais, preconizam uma abordagem diferenciada para a faixa etária pediátrica.

As doenças respiratórias, apesar de constituírem uma das causas mais importantes de morbimortalidade na infância, ainda não são rotineiramente avaliadas por medidas objetivas da função pulmonar na prática clínica. Isto se deve à falta de padronização de muitos testes para a faixa etária pediátrica, à dificuldade de compreensão e de cooperação dos pequenos pacientes, ao alto custo dos equipamentos e, principalmente, à falta de divulgação dos exames entre os pediatras como parte fundamental da avaliação de muitas doenças pulmonares.

INDICAÇÕES

De um modo geral, a medida da função pulmonar deve ser realizada para a confirmação ou elucidação de hipóteses diagnósticas, no acompanhamento de doenças pulmonares, na determinação do envolvimento pulmonar em determinadas doenças, na monitorização da resposta à terapêutica, na avaliação pulmonar antes de grandes cirurgias e em estudos populacionais. Outras indicações estão esquematizadas na Tabela 4.1.

TESTES DE FUNÇÃO PULMONAR

Os testes mais importantes no estudo da função pulmonar em crianças são:

- Espirometria
- Medida dos volumes pulmonares, da resistência e complacência das vias aéreas
- Testes de broncoprovocação

Tabela 4.1 Principais Indicações e Contra-Indicações para a Realização de Provas Funcionais em Crianças
Indicações:
A. Detectar a presença de doença pulmonar 1-História de sintomas pulmonares: dispnéia, chiado, tosse, dor torácica, ortopnéia 2-Alterações de exame físico: anormalidades da caixa torácica, alterações na ausculta pulmonar 3-Alterações radiológicas ou gasimétricas
B. Quantificar a gravidade de doença já diagnosticada: 1. Doença pulmonar (doença pulmonar obstrutiva crônica, asma, fibrose cística, doença intersticial) 2. Doença cardíaca (insuficiência cardíaca congestiva) 3. Doença neuromuscular (síndrome de Guillain-Barré)
C. Avaliar os efeitos de exposição ocupacional ou ambiental (fumo, poeiras)
D. Avaliar objetivamente o efeito de terapias (broncodilatador, corticóide, antiarrítmicos, diuréticos, ressecção pulmonar, reabilitação pulmonar)
E. Avaliar o risco de procedimentos cirúrgicos (lobectomia, pneumectomia, esternotomia, procedimentos abdominais)
F. Avaliar invalidez ou deficiência
Contra-indicações:
A. Hemoptise
B. Angina recente
C. Descolamento de retina
D. Crise hipertensiva
E. Edema pulmonar

- Medidas seriadas do pico de fluxo expiratório (PFE)
- Oximetria transcutânea

ESPIROMETRIA

A espirometria mede os volumes, capacidades e fluxos pulmonares a partir de manobras respiratórias padronizadas e os compara com padrões de referência para altura, sexo e idade.

Os aparelhos utilizados são os espirômetros e podem ser de dois tipos: os que medem volume e os que medem fluxo de gás. Podem ainda ser abertos, quando o paciente inspira fora do sistema antes de iniciar o teste, e fechados, quando a manobra é realizada totalmente dentro do circuito do aparelho. Os equipamentos de volume padronizados são os selados em água do tipo *Stead-Wells*, pela sua simplicidade, exatidão e precisão. Entretanto, são aparelhos de difícil transporte e, portanto, úteis somente em laboratórios de função pulmonar. Já os sensores de fluxo, também chamados de pneumotacômetros, têm como vantagem sua praticidade, são portáteis e muito utilizados em consultórios médicos e trabalhos de campo. O pneumotacômetro padrão é o de *Fleish*, mas, como metade dos equipamentos que utilizam este princípio é imprecisa, é necessária a avaliação de sua precisão antes de o aparelho ser adquirido.

Os espirômetros mecânicos são de fácil manutenção e os novos equipamentos computadorizados, apesar de onerosos, são de mais fácil utilização, permitem registros gráficos mais sofisticados e comparam automaticamente os valores dos parâmetros obtidos com os previstos, em função de variáveis como sexo, altura, idade e raça.

As manobras da espirometria devem ser orientadas por técnico capacitado, pois, a correta realização das curvas é fundamental na sua avaliação. As crianças maiores de seis anos de idade costumam ter capacidade de compreensão suficiente para o exame, desde que sejam estimuladas e orientadas pelo examinador. Na Tabela 4.2. estão especificados os principais requisitos dos espirômetros para serem utilizados em crianças e adolescentes. O equipamento

deve ter baixa inércia e sensibilidade para baixos volumes e fluxos e possibilitar a medida de fluxos em altos volumes pulmonares. Os espirômetros sem esta adequada acurácia podem produzir grandes erros. Os resultados devem ser reprodutíveis para que possam ser comparáveis aguda ou longitudinalmente para o mesmo indivíduo. Os equipamentos que disponham de um dispositivo para registro gráfico automático das manobras respiratórias, para avaliação do esforço do paciente e detecção de artefatos produzidos durante os testes devem ser preferencialmente escolhidos.

Tabela 4.2
Principais Requisitos dos Espirômetros para Utilização em Crianças e Adolescentes

Requisitos
Baixa inércia e sensibilidade para baixos volumes e fluxos
Possibilitar a medida de fluxos em altos volumes pulmonares
Acurácia para fluxos instantâneos de aproximadamente 5% de leitura ou de 0,1l/s e para volumes de cerca de 3% de leitura ou 30ml
Capacidade de fornecer resultados reprodutíveis
Equipamentos com dispositivo para registro gráfico automático das manobras respiratórias, avaliação do esforço do paciente e detecção de artefatos produzidos durante os testes

Determinação dos Volumes e Capacidades Pulmonares

Os volumes estáticos pulmonares são medidas anatômicas e não fornecem informação direta sobre a função pulmonar. No entanto, a determinação de alguns desses volumes pode auxiliar na diferenciação e caracterização dos principais distúrbios ventilatórios. A Fig. 4.1. ilustra as relações entre os diferentes volumes e capacidades pulmonares. As definições e as subdivisões desses volumes estão sumarizadas na Tabela 4.3. Os volumes pulmonares são geral-

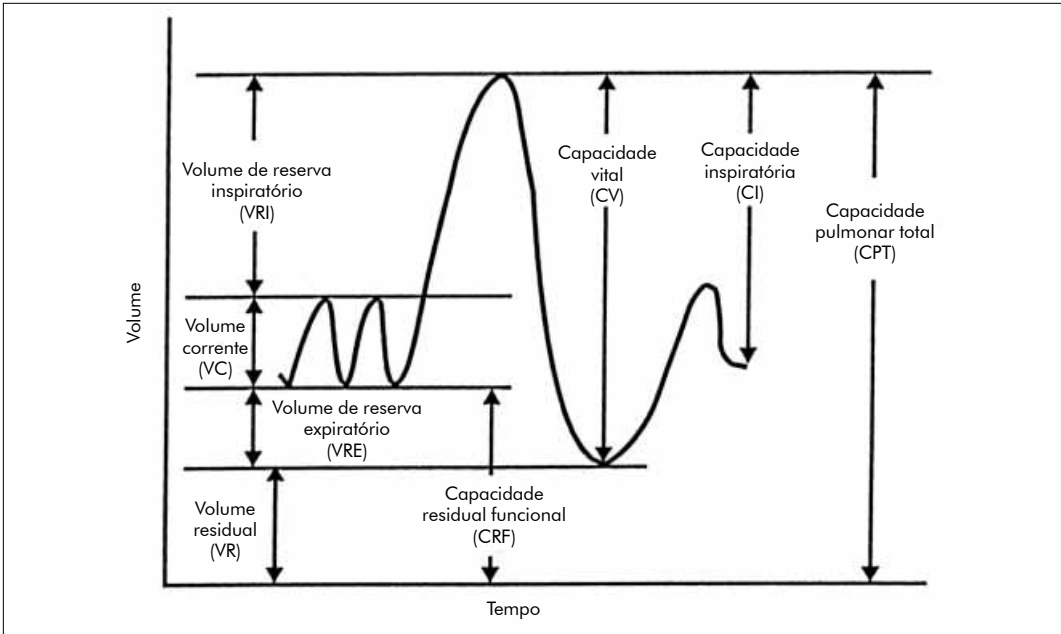



Fig. 4.1 — *Representação gráfica da capacidade pulmonar total e suas subdivisões. VC = volume corrente, VR = volume residual, VRI = volume de reserva inspiratório, VRE = volume de reserva expiratório, CI = capacidade inspiratória, CV = capacidade vital, CRF = capacidade residual funcional, CPT = capacidade pulmonar total.*

Tabela 4.3 Volumes e Capacidades Pulmonares
Volumes Pulmonares
Volume Corrente (VC) — é o volume de gases inspirados e expirados em cada respiração normal.
Volume de Reserva Inspiratório (VRI) — é o volume máximo de gás que pode ser inalado a partir do final de uma respiração normal.
Volume de Reserva Expiratório (VRE) — é o volume máximo de ar que pode ser expirado a partir do final de uma expiração normal.
Volume Residual (VR) — é o volume de gás que permanece nos pulmões no final de uma expiração máxima.
Capacidades Pulmonares (somatória de volumes)
Capacidade Inspiratória (CI) — é o volume máximo de ar que pode ser inalado a partir do final de uma expiração normal, portanto CI = VC + VRI.
Capacidade Vital (CV) — é o volume máximo de gás que pode ser exalado após uma inspiração máxima, assim CV = VC + VRI + VRE.
Capacidade Residual Funcional (CRF) — é o volume de gás que permanece nos pulmões após uma expiração normal, portanto CRF = VRE + VR.
Capacidade Pulmonar Total (CPT) — é o volume de gás nos pulmões após uma inspiração máxima, assim CPT = CV + VR.

mente expressos em litros e corrigidos para BTPS, que é definida como a medida de um volume gasoso à temperatura corpórea, pressão barométrica ambiente em mmHg e saturação com vapor d'água.

A determinação direta do volume residual (VR), da capacidade residual funcional (CRF) e da capacidade pulmonar total (CPT) não é possível por espirometria, sendo determinadas apenas por pletismografia de corpo total ou por técnicas de diluição gasosa. Esses métodos são mais onerosos que a espirometria e, geralmente, são utilizados para determinação dos volumes absolutos a partir da medida da CRF. Com a CRF conhecida, os outros volumes de capacidades podem ser mensurados através da adição ou subtração de volumes apropriados, obtidos a partir das manobras inspiratória e expiratória.

O volume residual é uma das medidas mais variáveis de função pulmonar em crianças e deve ser cuidadosamente interpretado. No entanto, é útil para a determinação da relação VR/CPT, que estará aumentada em doenças obstrutivas em conseqüência do represamento de ar e para a discriminação entre os distúrbios ventilatórios obstrutivos, restritivos e combinados, quando isto não for possível através da espirometria.

Preparo para o Exame Espirométrico

Tendo em vista que vários fatores podem alterar os valores da espirometria, devemos ter a cautela de excluí-los ou minimizá-los para obtenção de valores mais próximos da realidade em circunstâncias basais. Na Tabela 4.4. estão relacionados os principais cuidados que devem ser observados e orientados antes da execução do exame, para que os resultados possam ser interpretados adequadamente.

Técnica de Execução

A criança deve realizar a prova em pé, com a cabeça em posição neutra e fixa e com clipe nasal. As manobras realizadas produzem curvas volume-tempo e fluxo-volume que, para sua utilização na interpretação, deverão passar por critérios de aceitabilidade e reprodutibilidade padronizados pela *American Thoracic Society* (ATS), além dos critérios de seleção dos melhores valores, tal como especificados na Tabela 4.5. Portanto, é necessário que a manobra seja realizada da melhor forma possível, para que seja aceitável para interpretação.

Tabela 4.4 Cuidados Preliminares para a Realização da Espirometria
• Adiar o exame por 2 semanas após infecção respiratória
• Adiar o exame por 7dias após hemoptise
• Suspensão de medicamentos: — broncodilatadores (teofilina e beta 2 adrenérgicos): 12 horas antes — anticolinérgicos: 12 horas antes — anti-histamínicos: 48 horas antes — antileucotrienos: 24 horas antes
• Medicamentos que não necessitam suspensão: — corticosteróides (inalatório e sistêmico) — cromoglicato e nedocromil sódico — antibióticos
• Vir alimentado, mas evitar refeições volumosas
• Não tomar chá ou café no dia do exame
• Repousar por 5 a 10 minutos antes do exame
• Não fumar ou ingerir bebidas alcoólicas no dia do exame

Tabela 4.5 Critérios de Aceitabilidade e Reprodutibilidade das Manobras Espirométricas
Critérios de aceitabilidade
• Inspiração máxima antes do início do teste
• Início satisfatório da expiração
• Expiração sem hesitação
• Evidência de esforço máximo
• Volume retro-extrapolado menor que 5% da CVF ou 100ml (o que for maior)
• Duração satisfatória do teste: em geral 6 segundos (em crianças menores aceitam-se 3 segundos)
• Término adequado: existência de platô no último segundo
• Ausência de artefatos: — tosse no primeiro segundo — vazamento — obstrução do bocal — manobra de Valsalva — fechamento da glote

Através da espirometria é possível a determinação da capacidade vital (CV), capacidade inspiratória (CI), volume de reserva inspiratório (VRI), volume de reserva expiratório (VRE), capacidade vital forçada (CVF) e os volumes e fluxos dela originados. As técnicas recomendadas para obtenção dos vários parâmetros espirométricos em crianças foram normatizadas pela ATS e pela conferência de um Comitê do Grupo de Avaliação Pulmonar (GAP), tal como especificadas a seguir:

Capacidade vital (CV): é obtida solicitando-se à criança respirar normalmente por alguns segundos, a seguir, pede-se que ela faça uma inspiração profunda e, em seguida, sopre todo o ar vagarosamente no interior do espirômetro. Dessa manobra é obtido um espirograma do qual são determinados a CV, CI, VRI e VRE.

Capacidade vital forçada (CVF): é o volume máximo de ar exalado com máximo esforço, após uma inspiração máxima. Solicita-se à criança inspirar profundamente até o máximo possível, a seguir, prender o ar por um a dois segundos e depois exalar com o máximo esforço. A

maioria das crianças é capaz de executar esta prova após cinco minutos de treinamento. É importante salientar que a CVF começa ao nível da CPT e termina no VR, e, geralmente, é obtida num intervalo menor que três segundos em crianças normais. Os pacientes com doença obstrutiva podem demorar até seis segundos para atingir o VR. Através desta manobra obtém-se uma representação gráfica do volume máximo expiratório em função do tempo. A partir deste traçado espirométrico podem ser obtidos e calculados os seguintes parâmetros, representados na Fig. 4.2.

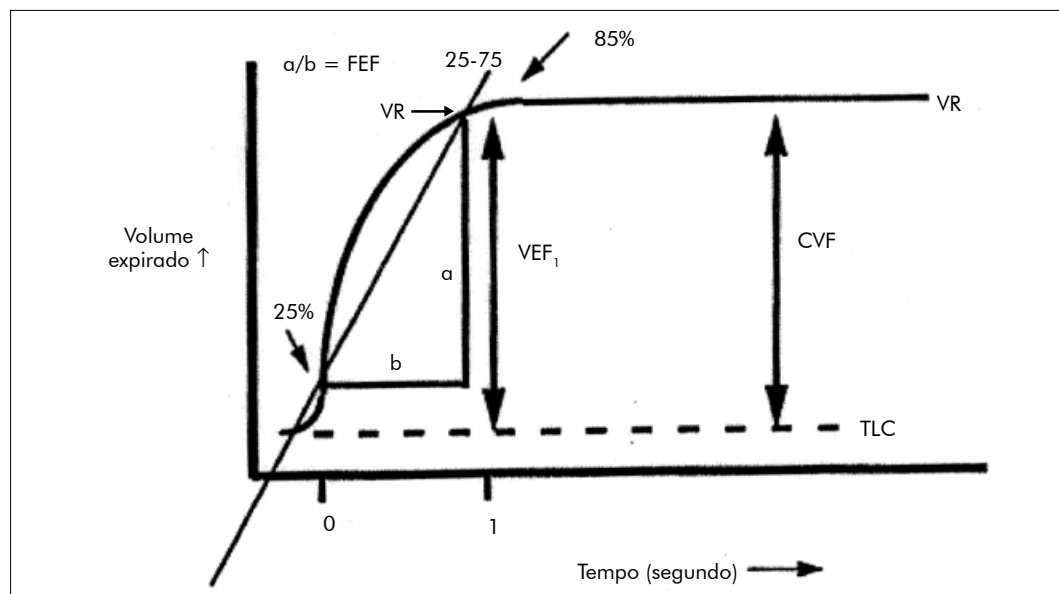



Fig. 4.2 — *Representação gráfica da medida da capacidade vital forçada (CVF) e dos seus parâmetros: volume expiratório forçado em um segundo (VEF1), fluxo expiratório forçado entre os 25% e 75% da CVF (FEF 25-75%) e fluxo expiratório forçado entre os 75% e 85% da CVF (FEF 75-85%). Está indicada a posição gráfica do volume residual (VR) e da capacidade pulmonar total (CPT). Modificado de Pfaff e Morgan. Pulmonary function in infants and children. Pediatr. Clin. North. Am., 41:401-23, 1994.*

Volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF 1): é o volume de ar expirado no primeiro segundo da manobra da CVF. Os indivíduos saudáveis são geralmente capazes de eliminar mais que três quartos da sua CVF no primeiro segundo. Na maioria dos pacientes com doença pulmonar obstrutiva, o VEF1 está reduzido. Nos pacientes com doenças restritivas, o seu valor pode estar normal ou reduzido, apesar da CVF estar geralmente reduzida. Uma importante aplicação do VEF1 em testes funcionais é considerar a sua relação percentual com a CVF (VEF1/CVF). Este parâmetro é denominado índice de Tiffeneau e é considerado por vários autores como um teste de alta sensibilidade para detecção de obstrução e classificação da gravidade do fenômeno obstrutivo. A validade dos parâmetros VEF1 e VEF1/CVF depende essencialmente do esforço e da cooperação do paciente.

Fluxo expiratório forçado entre os 25-75% da CVF (FEF 25-75%): é a média dos fluxos correspondentes aos volumes situados entre 25% e 75% da CVF e representa fluxos na porção média da CVF. Este parâmetro é independente do esforço, ou seja, não sofre melhora significativa com treinamento ou esforço adicional do indivíduo testado. O FEF 25-75% é um parâmetro extremamente útil para avaliar a permeabilidade das vias aéreas periféricas, porque representa fluxos em baixos volumes, nos quais a resistência das pequenas vias aéreas influi consideravelmente. É considerado por alguns autores como o parâmetro mais sensível para avaliação de obstrução, alterando-se precocemente na evolução de patologias pulmonares obstrutivas, e pode ser o único parâmetro alterado em pacientes assintomáticos. Por outro lado, outros auto-

res consideram que, em doenças obstrutivas, ele não acrescenta mais informações do que a avaliação do VEF 1 e da relação VEF 1/CVF, sendo redundante a sua determinação. Em adição, tem-se questionado sua utilidade diagnóstica em estudos epidemiológicos para rastreamento de patologias de pequenas vias aéreas, em virtude da grande amplitude de variação observada em indivíduos normais.

Pico de fluxo expiratório forçado máximo (FEF max): é o valor máximo de fluxo detectado no espirograma forçado. O FEF ocorre precocemente na expiração e é dependente da resistência das grandes vias aéreas e do esforço do paciente.

Ventilação voluntária máxima (MVV): é o volume total expirado num intervalo fixo de tempo (geralmente 12 segundos) através de movimentos respiratórios rápidos e forçados. É esforço dependente e apresenta-se reduzida em: doenças obstrutivas, fraqueza muscular, falta de cooperação etc. Pode estar normal em doenças restritivas, onde o volume corrente reduzido é compensado pelo aumento da freqüência respiratória. Tem pouca utilidade em pediatria, principalmente pela dependência de compreensão e de colaboração do paciente.

As medidas obtidas devem ser corrigidas para BTPS (temperatura corpórea e pressão atmosférica saturada com vapor d'água). Com os dados obtidos no exame, pode-se avaliar o tipo de distúrbio ventilatório e o seu grau em relação aos padrões de referência.

Os critérios para aceitabilidade das manobras espirométricas foram descritos na Tabela 4.5. Quanto à reprodutibilidade, para que se tenha maior confiabilidade nos dados, devem ser obtidos pelo menos três testes aceitáveis e dois reprodutíveis com valores bem semelhantes. Em adultos, a ATS (*American Thoracic Society*) preconiza que as duas maiores CVF e VEF1 devam ter diferença máxima de 200ml entre si. Os três maiores picos de fluxo expiratório das curvas selecionadas devem diferir menos que 0,5l/s. Em crianças, aceita-se que a diferença máxima nos menores volumes pulmonares seja de 5%. Se estes critérios não forem obtidos após oito tentativas, interromper o teste e utilizar as três melhores curvas para escolha dos parâmetros.

Os seguintes critérios de seleção de valores devem ser aplicados:

- Todos os valores de todas as manobras aceitáveis devem ser analisados;
- A CVF e o FEV1 selecionados devem ser os maiores, obtidos de qualquer curva e não necessariamente devem ser provenientes da mesma curva;
- Todos os outros valores e fluxos, incluindo o FEF 25-75%, são retirados da curva que tiver a maior soma entre a CVF e o VEF1;
- Se a CV for significativamente maior que a CVF, a relação VEF1/CVF pode ser superestimada. A relação VEF1/CV deve ser usada nesta situação.

Interpretação da Espirometria

Valores de Referência

Um método comum de avaliação dos testes espirométricos é comparar os seus resultados com valores de referência previamente estabelecidos, obtidos de uma amostra estatiscamente representativa da população considerada normal.

Para cada um dos parâmetros obtidos para a população, é possível calcular-se a média, o desvio padrão e os coeficientes de variação intra-individual e interindividual, considerando-se altura, sexo e raça. Esses coeficientes são importantes para a avaliação de repetidas medidas efetuadas no mesmo dia ou em dias diferentes, durante seguimento longitudinal de um paciente.

Na prática, os valores previstos podem ser obtidos de equações calculadas a partir de curvas de regressão dos parâmetros estudados, considerando-se altura e sexo. Habitualmente, os valores obtidos nos testes espirométricos são expressos em porcentagens dos valores previstos para altura e sexo. Os valores de referência da normalidade, considerados como os mais adequados para utilização em crianças e adolescentes são os do Programa *Pneumobil* elaborados para a população brasileira e os de *Polgar* e *Promadhat* (vide referências).

Para comparar os valores obtidos com os valores previstos para altura e sexo, com a finalidade de identificar resultados normais e anormais, três métodos diferentes são preconizados na literatura para estabelecer os limites inferiores da normalidade: o de considerar a média dos valores de referência menos dois desvios-padrão, o de utilizar o quinto percentil e o de considerar valores percentuais fixos relacionados ao quinto percentil, e individualizados para cada parâmetro espirométrico.

Segundo as normas para a seleção de valores de referência e interpretação de provas espirométricas publicadas pela ATS, o quinto percentil é considerado como o melhor critério para o limite inferior da normalidade. O seu valor pode ser calculado diretamente dos dados da população de referência, sendo que os valores inferiores serão interpretados como anormais. Se o parâmetro tiver individualmente uma distribuição gaussiana, o valor do quinto percentil poderá ser estimado rotineiramente como: limite inferior da normalidade = valor previsto — 1.645 vezes o desvio-padrão do estimado. Se o desvio-padrão é proporcional à média dos valores previstos, tal como pode acontecer em crianças, o quinto percentil pode ser estimado como uma proporção constante da medida prevista, ou seja, um percentual do previsto. As normas da ATS admitem que a prática de se utilizar um percentual fixo dos valores previstos como limite inferior da normalidade, apesar de ser criticável para adultos, pode ser aceita em crianças e adolescentes, sendo um método consagrado e prático na avaliação espirométrica pediátrica.

Dessa forma, tal como referido por vários autores e de conformidade com os critérios da ATS, consideramos o nível percentual de 80%, com relação aos valores previstos para altura e sexo, como limite inferior da normalidade para os parâmetros: PFE, CVF, VEF 1 e relação VEF1/CVF. Verificou-se que para o FEF 25-75% o limite inferior de 70% da média dos valores previstos é o percentual fixo mais adequado para utilização em crianças.

Definição dos Distúrbios Ventilatórios

Distúrbio Ventilatório Obstrutivo (DVO)

Caracterizado por redução desproporcional dos fluxos máximos com relação ao volume que pode ser eliminado. Os principais índices para a caracterização do DVO são o VEF1 e a razão VEF1/CVF. Pacientes sintomáticos que apresentam VEF1 normal e VEF1/CVF reduzida podem ser classificados como portadores de DVO. Quando o FEF25-75% for o único parâmetro alterado, o distúrbio deve ser considerado leve independentemente do grau de redução.

Distúrbio Ventilatório Restritivo (DVR)

Caracterizado pela redução da CPT, que não pode ser medida na espirometria. Quando a CV e a CVF estão reduzidas na presença de razão VEF1/CVF normal ou elevada, o DVR pode ser inferido. Muitos pacientes com espirometrias com padrão restritivo não possuem doença pulmonar restritiva ou seja, têm CPT normal ou elevada. O diagnóstico de certeza deve ser feito com medidas dos volumes pulmonares (diluição com hélio ou pletismografia).

Distúrbio Ventilatório Misto

Caracterizado pela presença de obstrução e restrição simultaneamente. Deve-se excluir a possibilidade de DVO com redução da CV (por obstrução e aprisionamento de ar). O diagnóstico de certeza deve ser feito com a medida dos volumes pulmonares mas se, após a administração de broncodilatador, houver normalização da CV, o distúrbio restritivo está afastado.

Na Tabela 4.6 está esquematizada a caracterização dos distúrbios ventilatórios, baseando-se em critérios espirométricos

Tabela 4.6 Classificação Espirométrica dos Distúrbios Ventilatórios Segundo o Tipo		
	Tipo de Distúrbio	
Parâmetros	*Obstrutivo*	*Restritivo*
CV (F)	normal ou reduzida	reduzida
VEF 1	normal ou reduzido	normal ou reduzida
VEF 1/CVF	normal ou reduzido	normal ou elevado
FEF 25-75%	reduzido	normal ou elevado

Classificação da Gravidade Baseada na Espirometria

Segundo normas estabelecidas pela *American Thoracic* Society, os distúrbios ventilatórios obstrutivos em indivíduos adultos podem ser categorizados em níveis de função percentuais, tal como esquematizado na Tabela 4.7.

Tabela 4.7 Interpretação da Espirometria. Classificação dos Distúrbios Ventilatórios Obstrutivos			
*Classificação**	*CVF (%)*	*VEF1 (%)*	*VEF1/CVF x 100*
Normal (em geral)**	> 80	> 80	> 70
Distúrbio leve	60-79	60-79	60-69
Distúrbio moderado	51-59	41-59	41-59
Distúrbio grave	< 50	< 40	< 40

Segundo normas da ATS e esquematizado por Pereira e cols., 1996.
**Se houver discordância entre os graus, o distúrbio deve ser classificado pelo grau mais acentuado.*
***Os limites da normalidade são variáveis e devem ser estabelecidos individualmente.*

Segundo as normas da *American Thoracic Society*, a associação dos parâmetros VEF 1 e VEF 1/CVF é o melhor critério para a classificação dos distúrbios ventilatórios obstrutivos. Admite-se ainda, que quando houver discordância entre os graus com base no VEF 1 e na relação VEF 1/CVF, o distúrbio deverá ser classificado pelo grau mais acentuado. Considera-se ainda, que quando o VEF 1 e a relação VEF1/CVF 1/CVF são normais, com valores concomitantes do FEF 25-75% abaixo de 70%, o distúrbio deverá ser classificado como leve.

Testes Espirométricos com Broncodilatador (BD)

O broncodilatador (BD) deve ser administrado a todos os pacientes que realizam espirometria pela primeira vez, nos casos de doença obstrutiva, nos pacientes com espirometria normal mas com quadro clínico sugestivo de obstrução e nos casos em que processos obstrutivos ou mistos não podem ser afastados com a espirometria simples.

Habitualmente utilizam-se drogas β-2-adrenérgicas na forma de *spray*, salbutamol ou fenoterol, na dose de 400mg. Após a administração da droga, deve-se esperar pelo menos 15 minutos para repetição da prova. A resposta ao BD é usualmente avaliada por variações do VEF1 e da CVF.

Existem três formas de expressar a resposta ao BD:

Porcentagem de aumento em relação ao valor inicial: considerada significativa quando maior ou igual a 12%

% de resposta: (VEF1 pós-VEF1 pré) x 100

VEF1 pré

Percentagem de aumento em relação ao valor previsto: considerada significativa quando maior que 7%.

% de resposta: (VEF1 pós-VEF1 pré) x 100

VEF1 predito

Mudança em valor absoluto (ml): considerada significativa quando maior ou igual a 200ml quando há obstrução nas condições basais ou 300ml quando a espirometria basal é normal.

Valor absoluto: VEF1 pós-VEF1 pré

A ATS preconiza, baseando-se em estudos efetuados em adultos que, para que a resposta ao BD seja considerada significativa, deve haver um incremento de 12% em relação ao valor basal inicial e um aumento em valor absoluto de 200ml. Este critério tem sido utilizado para crianças, no entanto deveria ser confirmado.

Pico de Fluxo Expiratório

O pico de fluxo expiratório (PFE) é o maior fluxo obtido em uma expiração forçada, após inspiração completa até a CPT. Os aparelhos para medida do PFE são simples, econômicos e portáteis, podendo ser utilizados em consultórios, clínicas, em serviços de emergência e no domicílio pelo próprio paciente. Nessa situação, com as devidas instruções, o PFE pode ser utilizado para monitorizar a melhora da asma, interceptar a piora e para avaliar a resposta terapêutica. Por apresentar amplo desvio-padrão, ser esforço-dependente e sofrer variação com o ritmo circadiano do paciente, são necessárias pelo menos duas medidas diárias longitudinalmente, sendo uma no período matutino e outra no noturno. Cada medida deve representar o valor mais alto de, pelo menos, três testes consecutivos. Uma variação diurna acima de 20% do valor basal indica aumento de reatividade das vias aéreas.

A medida do PFE não substitui a realização da espirometria. Os seus valores, segundo alguns autores, correlacionam-se com os do VEF 1, contudo, alguns pacientes podem ter VEF 1 anormal com PFE normal. Isto acontece porque uma parte do VEF 1, ao contrário do PFE, ocorre em baixos volumes e é mais influenciada pela obstrução de pequenas vias aéreas. O Consenso Internacional de Diagnóstico e Manejo da Asma recomenda a execução da medida do PFE em pacientes com cinco ou mais anos de idade, portadores de asma moderada e grave, ou na asma de difícil controle, pelo menos duas vezes ao dia, até o controle das crises de sibilância, quando, então, deverá ser efetuada sempre no mesmo horário uma vez ao dia.

O PFE é expresso em litros/minuto. A manobra consiste em inspirar rapidamente (mas sem esforço), colocar os dentes e os lábios ao redor do bocal (adaptando firmemente para não permitir vazamento de ar) e expirar com esforço máximo. Não é necessário o uso de clip nasal. Os critérios de aceitabilidade das manobras são:

- O paciente deve ficar em pé ou sentado
- A inspiração deve ser máxima e rápida (mas não forçada)
- A expiração deve ser máxima e forçada
- Não pode haver vazamento de ar ao redor do bocal
- Devem ser realizadas três manobras e deve-se anotar o melhor valor

Inicialmente deve-se estabelecer qual é o melhor valor do paciente pois, apesar de haver tabelas com os valores preditos para idade e estatura, existe grande variação individual mesmo em indivíduos normais. Para estabelecer o melhor valor idealmente são necessárias duas semanas de medidas, sendo estas realizadas duas vezes ao dia (manhã e tarde) numa fase assintomática (ou controlada nos casos graves) devendo-se ponderar o uso de corticóide oral nos casos mais graves. Os valores dos três primeiros dias não devem ser considerados por terem um efeito de aprendizado. O melhor valor individual deve ser reavaliado anualmente.

A variabilidade diurna pode ser descrita como a amplitude dos valores (diferença entre o maior e o menor valor) expressa como porcentagem da média do dia. Variações superiores a 20% são consideradas significativas.

$$\text{Variabilidade diária} = \frac{\text{maior} - \text{menor}}{\text{média}}$$

O *National Asthma Education Program* sugere uma divisão em zonas baseadas no melhor valor do paciente ou do predito:

— Zona verde: 80% a 100% do melhor valor do paciente. Os valores são considerados normais

— Zona amarela: 50% a 80% do melhor do paciente. Um episódio agudo pode estar começando. O uso de medicação deve ser considerado.

— Zona vermelha: < 50% do melhor valor do paciente. Corresponde a um episódio agudo. O uso de medicação de alívio deve ser iniciado imediatamente e o médico deve ser avisado.

Pletismografia Corpórea e Técnica de Diluição com Hélio

Como a espirometria mede a combinação de resistência aérea e recolhimento elástico do pulmão, em algumas situações é necessária a diferenciação destas duas variáveis e a medida objetiva da resistência e da condutância das vias aéreas para a avaliação correta do distúrbio funcional. Além disso, os volumes pulmonares (CPT, VR e CRF) são úteis na definição diagnóstica de algumas patologias, como por exemplo, distúrbios obstrutivos que levam a grande alçaponamento de ar e redução da CVF simulando doença restritiva. Nestes casos, a pletismografia corpórea tem grande utilidade, mostrando aumento do VR e da CRF e CV normal ou aumentada, afastando restrição. Entretanto, o equipamento é oneroso e somente alguns laboratórios estão aptos para realizar o exame.

Os volumes pulmonares também podem ser medidos pela técnica de diluição com hélio, embora os valores possam ser subestimados na presença de obstrução aérea, devido ao lento equilíbrio da concentração de hélio em áreas de maior obstrução.

No entanto, na maioria dos casos pediátricos, a espirometria é suficiente para o diagnóstico e o acompanhamento dos pacientes.

Testes de Broncoprovocação (BP)

Nos casos em que a espirometria é normal e não há resposta significativa ao BD, os testes de BP têm utilidade na definição diagnóstica de tosse, cansaço, dispnéia e dor torácica, no sentido diagnosticar a hiper-responsividade das vias aéreas. São realizados somente em alguns laboratórios especializados, e utilizam como desencadeantes a metacolina, a histamina, o carbacol, soluções hipertônicas, antígenos específicos etc. A dose da substância teste suficiente para reduzir o VEF1 em 20% em relação ao valor obtido com a inalação de solução salina é padronizada para definir um teste positivo. Na Tabela 4.8 estão relacionadas as principais indicações e contra-indicações dos testes de broncoprovocação.

Tabela 4.8 Indicações e Contra-indicações dos Testes de Broncoprovocação em Crianças e Adolescentes
Indicações:
• Diagnosticar hiper-responsividade das vias aéreas nos casos com sintomas sugestivos e espirometria normal nas condições basais
• Documentar a gravidade da hiper-responsividade
• Avaliar as alterações da hiper-responsividade com uso de medicações ou com a exposição ambiental
Contra indicações:
• Infecções respiratórias agudas nas últimas três semanas
• Redução da função pulmonar (VEF1<1,5 litro em adultos ou VEF1 <70% do melhor valor pré-broncodilatador prévio)
• Incapacidade de realizar manobras de CVF aceitáveis e reprodutíveis
• Redução de mais de 10% no VEF1 após inalação com o diluente

Broncoprovocação por Exercício

A broncoprovocação também pode ser avaliada através do exercício com esteira ou bicicleta ergométrica em crianças com queixa de cansaço, tosse ou chiado no peito após exercícios físicos ou mau rendimento nos esportes sem causa aparente. O teste é realizado com esforço vigoroso durante seis a oito minutos, com monitorização contínua da freqüência cardíaca (FC). A positividade do teste é dada quando há queda de 15% a 20% nos valores espirométricos de repouso, cinco a 10 minutos após o exercício-padrão, com normalização espontânea após 20 minutos ou após a medicação com BD.

Broncoprovocação com Substâncias Broncoprovocadoras

Preparação do Paciente

Suspensão de medicamentos:

- Beta-2-adrenérgicos de curta ação: 12 horas
- Beta-2-adrenérgicos de longa ação: 24 horas
- Anticolinérgicos: 12 horas
- Cromoglicato dissódico e nedocromil: 48 horas
- Teofilina de curta ação: 12 horas
- Teofilina de longa ação: 24 a 48 horas
- Anti-histamínicos: 48 horas
- Corticosteróides inalados: não há necessidade de suspensão.

Deve ser explicada a técnica do exame e os possíveis efeitos adversos das substâncias empregadas, porém, não se deve enfatizar a possível queda da função pulmonar, pois, muitos pacientes apresentam queda do VEF1 apenas pela ansiedade de saber que poderão entrar em crise. Explicar ao paciente que ele irá fazer inalações que lhe trarão melhora, piora ou nenhuma alteração.

A técnica consiste basicamente em se realizar uma espirometria basal, a seguir uma inalação com o diluente da substância a ser utilizada e uma nova espirometria. Após são efetuadas inalações consecutivas com concentrações crescentes da substância broncoprovocadora que se está utilizando (histamina, carbacol ou metacolina), de preferência usando um dosímetro. Após dois minutos do término de cada inalação repete-se a capacidade vital forçada (duas manobras aceitáveis e reprodutíveis) para obtenção do valor do VEF 1.

Os resultados podem ser expressos de duas formas:

- Dose da droga que causou queda de 20% no VEF1 (PD20)
- Concentração da droga que causou queda de 20% no VEF1 (PC20)

O cálculo de redução do VEF1, a comparação dos valores, a somatória da queda do VEF1 e os valores de PDO_2 e PCO_2 são calculados por programas computadorizados específicos. Pode ser realizada uma classificação da gravidade da responsividade baseada na concentração da substância que causou queda de 20% no VEF 1 (quanto menor a concentração maior a gravidade).

Oximetria Transcutânea

É um exame simples, não-invasivo, realizado com instrumento leve e portátil, apresenta razoável correlação com a tensão parcial de O_2 arterial na avaliação da ventilação alveolar (diferença menor que 2% quando a saturação de O_2 é maior que 90%). Tem utilidade no diagnóstico e seguimento de doenças pulmonares crônicas, na avaliação da necessidade de O_2 suplementar, no estudo do sono, na avaliação da resposta terapêutica em doenças intersticiais ou de vias aéreas, na monitorização durante procedimentos como a broncoscopia ou durante o uso de aparelhos de ventilação, no transporte de pacientes e no diagnóstico da hipoxemia durante o exercício físico. Mede a porcentagem de saturação da hemoglobina disponível e, portanto, altera-se quando a carboxiemoglobina está acima de 3% ou a metaemoglobina está acima de 5%. Pode não se correlacionar bem com a (pressão arterial de O_2) PaO_2 em pacientes portadores de anemia.

Valores acima de 95% são considerados normais. Abaixo de 92% há necessidade de uma avaliação mais acurada da função pulmonar, com estudo do sono e gasometria arterial. O estudo do sono consiste na monitorização da SaO_2 durante o período noturno de sono (oito a 12 horas), no sentido de se detectar a presença de dessaturação significativa ($SaO_2 < 92\%$ por um período > 10% do total ou saturações instantâneas < 10% do valor basal), justificando a suplementação noturna de O_2. Níveis de SaO_2 inferiores a 85% sempre indicam a necessidade de suplementação de O_2.

Em pacientes portadores de doença intersticial ou de vias aéreas, com suspeita de dessaturação durante esforços físicos, está indicada a oximetria trancutânea durante exercício físico de cinco minutos, com bicicleta ergométrica ou esteira, com monitorização contínua da freqüência cardíaca (FC) e da SaO_2 durante todo o teste. Este será considerado positivo e interrompido quando a SaO_2 se reduzir mais que 5% em relação ao valor basal ou a FC superar o nível de 180 bat/min.

Na Tabela 4.9 estão resumidas as principais indicações de oximetria em crianças e adolescentes.

Tabela 4.9 **Indicações de Oximetria em Crianças e Adolescentes**
• Oximetria basal: nos pacientes com doenças pulmonares agudas moderadas a graves e nos quadros crônicos (fibrose cística, asma grave, doença do refluxo gastroesofágico sem evolução adequada, malformações pulmonares, bronquiectasias etc.). Deve ser realizada a cada seis meses ou conforme a necessidade nas agudizações.
• Oximetria basal com oxigênio: nos casos com hipoxemia e indicação de oxigênio para estabelecimento do fluxo adequado.
• Oximetria instantânea: para uso freqüente em todas as consultas de pacientes com fibrose cística, e pacientes hipoxêmicos.
• Oximetria durante o sono: nos casos em que a saturação basal de O_2 está entre 90% e 92% para pesquisa de dessaturações (e o tempo de dessaturação) durante o sono, quando então, estaria indicada a oxigenoterapia noturna. Outra indicação é monitorizar a efetividade deste tratamento.
• Oximetria com exercício: nos pacientes com saturação basal adequada mas com possível comprometimento de troca gasosa (Ex.: pneumopatias intersticiais), o exercício sensibiliza o exame. Nos lactentes, a realização do exame durante a alimentação pode ter o mesmo efeito.

BIBLIOGRAFIA

1. American Thoracic Society ATS. Statement Snowbird workshop on standardization of spirometry. Am Rev Respir Dis 119:831-8, 1979.
2. American Thoracic Society. Evaluation of impairment/disability secondary to respiratory disorders. Am Rev Respir Dis 133:1205-9, 1985.
3. American Thoracic Society. Quality assurance in pulmonary function laboratories. Am Rev Respir Dis 134:625-7, 1986.
4. American Thoracic Society. Standardization of spirometry — 1987 Update. Am Rev Respir Dis 136:1285-98, 1987.
5. American Thoracic Society. Lung function testing: selection of reference values and interpretative strategies. Am. Rev Respir Dis 144:1202-18, 1991.
6. American Thoracic Society. Standardization of spirometry — update. Am J Respir Crit Care Med, 152:1107-36, 1995.
7. Castile, RG. Pulmonary function test in children. In: Chernick V, Boat TF. Kendig's Disorders of the respiratory tract in children, 6th ed. W.B. Saunders. Philadelphia: pp. 196-213, 1998.
8. Cooper DM., Springer C. Pulmonary function assesment in the laboratory durig exercise. In: Chernick V, Boat T. Kendig's Disorders of the respiratory tract in children, 6th ed. W.B. Saunders. Philadelphia: pp. 214-237, 1998.
9. Consenso Brasileiro no Manejo da Asma, Fortaleza, Sociedade Brasileira de Pediatria, 42 p, 1994.
10. Eisenberg JD, Wall MA. Pulmonary function testing in children. Clin Chest Med 8:661-7, 1987.
11. Hilman BC, Allen JL. Clinical applications of pulmonary function testing in children and adolescents. In: HILMAN, B.C. Pediatric Respiratory Disease: diagnosis and treatment. 1ed Philadelphia, Saunders. pp. 98-107, 1993.
12. Kanner ER, Schenker MB, Munoz A, Speizer FE. Spirometry in children. Methodology for obtaining optimal results for clinical and epidemiologic studies. Am Rev Respir Dis 127:720-4,1983.
13. Klein RB. Spirometric Patterns in Childhood Asthma: Peak Flow Compared With Other Indices. Pediatric Pulmonology, 20:372-379, 1995.
14. Lebecque P, Kiakulanda P, Coates AL. Spyrometry in the astmatic child: Is FEF 25-75% a more sensitive test than FEV 1/FVC. Pediatric Pulmonol, v. 16:19-22, 1993.
15. Lebowitz MD. The use of peak expiratory flow rate measurements in respiratory disease. Pediatr Pulmonol 11:166-74, 1991.
16. Mueller GA, Eigen H. Pediatric pulmonary function testing in asthma. Pediatr Clin North Am v. 39: 1243-58, 1992.
17. Pereira CAC et al. I Consenso Brasileiro sobre Espirometria. Pneumologia, 22:105-164, 1996
18. Pereira CAC, Sato T. Limitação ao fluxo aéreo e capacidade vital reduzida: distúrbio ventilatório obstrutivo ou combinado? Pneumologia 17:59-68, 1991.
19. Pfaff JK, Morgan WJ. Pulmonary Function in Infants and children. Pediatr Clin North Am 41:401-23, 1994.
20. Polgar G. Pulmonary function tests in children. Pediatrics 95:168-70, 1979.
21. Programa Pneumobil Dados preliminares do Inquérito Epidemiológico, Clínico e Funcional do aparelho respiratório em indivíduos adultos e crianças em cidades do Estado de São Paulo e Belo Horizonte. J Pediatria 67:18-24, 1991.
22. Quanjer Ph.h, Helmes P, Bjure J, Gaultier C. Standardization of lung function tests in paediatrics. Eur Respir J, 2(suppl 4):121-264, 1989.
23. Quanjer Ph.H, Stocks J, Polgar G, Wise M, Kalberg J, Borsboom G. Compilation of reference values for lung function measurements in children. Eur Respir J, 2(Suppl 4):184-261, 1989.
24. Ruppel G l. Manual of Pulmonary Function Testing. Mosby, St Louis. 7th ed., 1998.
25. Schramm GM, Grutein MM. Pulmonary function test in infants. In: Chernick V, Kendig E. (eds). Disorders of the respiratory tract in children, 5th Philadelphia, Saunders, pp. 127-47, 1990.
26. Sly PD, Robertson CF. A review of pulmonary function testing in children. J Asthma, 27:137-47, 1990.
27. Taussig LM, Chernick V, Wood R, Farrel P, Mellins RB. Standardization of lung function testing in children. Proceedings and Recommendations of the GAP Conference Committee, Cystic Fibrosis Foundation. J Pediatr 97:668-76, 1980.
28. Uwyyed K. Home recording of PFE in young asthmatics: does it contribute to management? Eur Respir J 9:872-879, 1996.

CAPÍTULO 5

Prevenção Primária das Doenças Atópicas

Tsukiyo Obu Kamoi
Nelson Augusto Rosário Filho

INTRODUÇÃO

Doenças alérgicas como rinite alérgica, asma brônquica e dermatite atópica, são as principais causas de morbidade em crianças de todas as idades. Estima-se que 4-12% da população tenham asma e que mais de 10-20% da população apresentam outras doenças atópicas. Estudos epidemiológicos realizados nas últimas décadas, apesar dos avanços terapêuticos, encontraram um aumento da prevalência destas doenças atópicas em todo o mundo. Porém, não existem dados para determinar as causas deste aumento ou a variação da prevalência entre os diversos países, tanto industrializados quanto os em desenvolvimento.

A prevenção de doenças atópicas pode ser dividida em: 1) primária: evitar a sensibilização, 2) secundária: impedir a expressão da doença apesar da sensibilização prévia, 3) terciária: prevenir os sintomas apesar da ocorrência da doença atópica. Este capítulo irá focar a prevenção primária das doenças atópicas na infância.

Com o objetivo de determinar um guia prático na manipulação ambiental e dietética, algumas questões básicas precisam ser respondidas: Quais são as crianças de risco? Qual o período em que a intervenção deve ser introduzida? Quais tipos de manipulação ambiental e dietética podem ser mais efetivos?

IDENTIFICAÇÃO DO GRUPO DE RISCO

A conduta profilática das doenças atópicas é recomendada somente para pacientes com risco de seu desenvolvimento, sendo maior sua eficácia quanto mais precocemente instituída. O maior problema dos programas de prevenção é a seleção destes pacientes. Atualmente, não existe nenhum marcador preditivo de alergia que possa ser utilizado como método de *screening* na população em geral.

Existe claramente um padrão de aumento do risco de atopia em filhos de pais atópicos. Quando nenhum dos pais é atópico o risco é de 0-20%, de 30-50% se um dos pais é atópico, e de 60-100% se ambos são atópicos. Cookson e cols. demonstraram que existe um predomínio do padrão de herança materno em relação ao paterno.

A determinação de IgE sérica do cordão é usada como um teste para a identificação de pacientes que apresentarão doença atópica mais grave, especialmente, asma brônquica. Um nível elevado de IgE sérica neonatal pode refletir uma sensibilidade pré-natal ou uma tendência

genética para a produção de IgE e desenvolvimento de alergia, porém, pode ser influenciado por fatores sazonais, contaminação com sangue materno durante o trabalho de parto, tabagismo materno, infestação helmíntica ou uso de droga durante a gravidez.

Vários outros testes imunoquímicos, biológicos e clínicos têm sido propostos para identificar o grupo de alto risco para o desenvolvimento de doenças atópicas: determinação de IgE total e específica, complexos IgG-anti-anticorpo, IgE no soro, testes cutâneos, testes linfocitários, análise do líquido aminiótico, níveis de fosfodiesterase leucocitária, secreção de histamina de basófilos, e outros testes não específicos, como a contagem de eosinófilos periféricos, e, mais recentemente, o nível de interferon-γ ao nascimento. Estes testes podem apresentar uma predição acurada de alergia, mas, são demorados e dispendiosos. Então, até que se esclareça a genética da atopia e da asma ou se desenvolva um marcador adequado, as medidas de prevenção devem ser exclusivamente recomendadas para lactentes com história de pais e irmãos atópicos combinada com altos níveis de concentração da IgE sérica do cordão umbilical (>0,9 kU/L). Embora esta associação da IgE sérica de cordão e história familiar positiva, tenha um valor preditivo para a doença atópica na idade de 11 anos, a sensibilidade isolada desses parâmetros é baixa.

QUANDO INICIAR A PREVENÇÃO?

Existem evidências de que durante a infância se estabelece o padrão de linfócitos T auxiliares (T_H) dos adultos. Recentemente foi observado que a interface materno-fetal da placenta representa um meio imunológico ativo, onde em modelos animais, parece ser fenotipicamente *T_H2-like*. Esta alteração local do meio imunológico parece ser uma adaptação com o intuito de proteger o feto da rejeição pelo sistema imunológico materno. Por outro lado, em pacientes suscetíveis, isto pode influenciar o desenvolvimento do sistema imunológico fetal e promover o aparecimento de doenças atópicas ou asma. Outros estudos sugerem que esta resposta dos linfócitos T pode iniciar antes mesmo do nascimento, através da transferência de alérgenos via transplacentária, aos quais mães tenham sido expostas durante a gestação.

Durante os dois primeiros anos de vida, crianças geneticamente predispostas à sensibilização a alimentos e alérgenos ambientais, a antígenos virais e parasitários, induzem um aumento da produção de interleucinas 4 e 5 por linfócitos T_H. Estas citocinas são responsáveis pelo nível elevado de IgE e hiper-responsividade das vias aéreas. Desta forma, a prevenção deve ser instituída precocemente, para promover o desenvolvimento da resposta imunológica polarizada pelo T_H1 contra os alérgenos do meio ambiente.

MODIFICAÇÃO DA DIETA

DURANTE A GESTAÇÃO

Durante a vida fetal existe uma interação imunológica entre mãe e filho, por meio da placenta. A possibilidade de sensibilização durante a vida fetal levanta a questão se a dieta materna durante a gestação pode afetar a incidência de alergia no filho.

Em um estudo randomizado em gestantes com alto risco de atopia, todos os produtos contendo leite de vaca e ovos foram evitados durante o último trimestre de gestação, mas não após o nascimento. A manipulação da dieta materna não influenciou o desenvolvimento de IgE para alimentos, bem como a incidência ou prevalência de alergia alimentar ou outra doença atópica até os cinco anos de idade. Estes achados evidenciam que é infreqüente a sensibilização pré-natal, provavelmente, menos que 0,1% e demonstra que a mudança na dieta materna não previne o desenvolvimento de doenças atópicas. Portanto, a manipulação da dieta materna durante a gestação não é recomendada e pode impedir uma nutrição adequada para a gestante e conseqüentemente, o desenvolvimento do feto.

Durante a Lactação

Está bem estabelecido que antígenos alimentares ingeridos pela mãe, como a beta-lactoglobulina estão presentes no leite materno após duas a quatro horas e podem persistir até três dias. Como conseqüência, pode ocorrer uma sensibilização alimentar pelos antígenos presentes no leite materno. Isto pode explicar porque muitas crianças manifestam sintomas alérgicos quando ingerem determinado alimento pela primeira vez. Chandra e cols. acompanharam dois grupos de famílias atópicas, cujos lactentes receberam leite materno exclusivo por seis meses e avaliaram a prevalência de dermatite atópica, num período de 18 meses. Um grupo de mães recebeu orientação para evitar produtos derivados do leite de vaca, ovos, peixe, amendoim e soja, enquanto que, no grupo controle, as mães mantiveram a dieta normal. A incidência cumulativa de eczema no grupo estudado foi de 22% (11/49) e no grupo controle foi de 48% (21/48). Embora este resultado clínico seja expressivo, nenhuma confirmação imunológica foi demonstrada, além disso existe uma fraca relação de causa e efeito. Hatteving e cols. avaliaram 115 crianças de famílias com história de atopia. As mães de 65 crianças receberam orientação para modificação da dieta durante os três primeiros meses da lactação e para as outras 50 crianças, as mães mantiveram dieta normal. Após dez anos, os autores não encontraram diferença significativa entre os dois grupos, em relação à sensibilização aos aeroalérgenos. Estes resultados demonstram que apesar das evidências de que a exposição precoce a alérgenos pelo leite materno aumenta o risco de desenvolvimento de doenças atópicas em crianças geneticamente predispostas, o benefício na intervenção da dieta materna durante a gestação e lactação é controverso.

Aleitamento Materno *versus* Leite de Vaca

O aleitamento materno é a nutrição ideal para o recém-nato e possui muitas vantagens em relação ao uso de leite de vaca. Estas vantagens incluem os componentes imunológicos presentes no leite materno, menor custo e um maior relacionamento da mãe com o seu filho. Sem dúvida, esta é a melhor alimentação para o recém-nato nos seis primeiros meses de vida. Porém, não está esclarecido se o aleitamento materno pode atuar na redução ou no retardo do desenvolvimento de doenças atópicas.

Em 1936, Grulee e Sandford acompanharam 20.000 crianças, e encontraram uma redução significativa da prevalência de eczema atópico no grupo que recebeu o aleitamento materno quando comparado ao grupo que ingeriu leite de vaca. Desde então, outros estudos prospectivos da história natural apresentaram resultados conflitantes.

Kramer realizou uma revisão dos estudos publicados e verificou que as diferenças no delineamento, metodologia, qualidade, tamanho da amostra e duração do estudo são responsáveis pelos diferentes resultados encontrados. Um estudo prospectivo, não randomizado, com duração de seguimento de 17 anos, evidenciou que o aleitamento por pelo menos seis meses teve efeito protetor no desenvolvimento de doenças atópicas, incluindo dermatite atópica, alergia alimentar e respiratória durante a adolescência. Estes achados devem ser analisados com cuidado, pela falta da randomização de variáveis importantes, como, por exemplo, o fato de o aleitamento materno em muito países ocidentais industrializados estar associado a um alto nível de educação, menor taxa de tabagismo materno, retardo na introdução de alimentos sólidos e a muitas outras condições socioeconômicas. Não existe, ainda, um consenso a respeito dos efeitos preventivos do aleitamento materno. Em muitos estudos, este efeito protetor não foi confirmado. Isolauri e col. avaliaram 100 lactentes com eczema atópico recebendo aleitamento materno exclusivo. Encontraram uma melhora significativa do eczema atópico com a interrupção do aleitamento materno, principalmente nos lactentes com diminuição da velocidade de crescimento. Apesar destes dados, a interrupção do aleitamento materno está indicada somente quando existirem fortes evidências de que o mesmo é responsável pelo problema.

O benefício teórico do aleitamento materno é decorrente da transferência materna de elementos que protegem o lactente de infecções virais e bacterianas. Mais importante, nos lactentes que recebem o aleitamento materno é postergada a introdução de outras proteínas que podem levar à sensibilização, principalmente as proteínas do leite de vaca. São necessários mais estudos com controle adequado de variáveis metodológicas como a duração da lactação, manipulação da dieta materna, tamanho da amostra, introdução de alimentos sólidos, bem como das variáveis que podem influenciar na sensibilização e tempo de observação, para determinar o real benefício do aleitamento materno na prevenção de doenças atópicas.

Fórmula Láctea

Fórmulas de hidrolisado protéico foram desenvolvidas em 1940 para serem utilizadas em crianças com intolerância alimentar, alergia ou má absorção. Fórmulas obtidas por extensa hidrólise da caseína e do soro raramente provocam reações em pacientes com alergia ao leite de vaca. Estas fórmulas também têm sido empregadas na prevenção de doenças atópicas em crianças com história familiar de atopia. Devido ao custo e sabor destas fórmulas, foram desenvolvidos os produtos parcialmente hidrolisados, que apresentam menor custo e sabor mais agradável. Porém, apesar da alergenicidade destes produtos ser reduzida em relação às fórmulas de leite de vaca, eles ainda contêm 1.000 vezes mais beta-lactoglobulina.

Uma avaliação comparativa de fórmulas parcial e extensivamente hidrolisadas do leite de vaca foi feita em 155 crianças com história familiar de atopia. O leite de vaca não foi administrado até os nove meses de vida, ovos e peixe somente após os 12 meses. Aos 18 meses de idade os lactentes que receberam fórmulas extensivamente hidrolisadas apresentaram menor prevalência de dermatite atópica em relação ao grupo que recebeu fórmulas parcialmente hidrolisadas. Porém, em outro estudo randomizado, envolvendo um número menor de pacientes com alto risco de atopia, foi comparada a introdução de fórmulas extensivamente hidrolisadas em relação às fórmulas de leite de vaca até os seis meses de idade, mas, não foi encontrada uma redução da freqüência de atopia aos 18 meses de idade. Em situações individuais para a prevenção de doenças atópicas, a Sociedade Européia de Alergia e Imunologia Clínica Pediátrica recomenda que as fórmulas extensivamente hidrolisadas sejam a primeira escolha em relação às parcialmente hidrolisadas. No entanto, a eficácia das fórmulas hidrolisadas na prevenção de doenças atópicas é incerta. Para melhor definição são necessários estudos prospectivos, duplo-cego, randomizados, multicêntricos antes de se estabelecer uma recomendação universal.

A fórmula de soja tem sido recomendada como um possível substituto do leite de vaca. Contudo, é freqüente a intolerância à proteína da soja em pacientes com intolerância ao leite de vaca. Estudos clínicos não demonstraram prevenção de atopia com o uso de fórmulas derivadas da proteína da soja. Portanto, o uso de fórmulas de proteína da soja não pode ser recomendado para a prevenção de doenças atópicas.

Retardo na Introdução de Alimentos Sólidos

A introdução precoce de alimentos sólidos na infância pode, teoricamente, determinar a sensibilização em crianças de alto risco e o desenvolvimento de doenças atópicas. Fergusson et al avaliaram o papel da introdução de alimentos sólidos no desenvolvimento de dermatite atópica e asma em 1.265 neonatos na Nova Zelândia aos quatro anos e em 84% destes após 10 anos. Verificaram que a história de pais atópicos e a introdução precoce de alimentos sólidos estavam fortemente relacionadas com o desenvolvimento de dermatite atópica. O desenvolvimento de asma atópica não foi afetado pela introdução de alimentos sólidos. Havia uma relação direta entre o número de alimentos sólidos introduzidos antes dos quatro meses de idade e a incidência de dermatite atópica. Os autores acreditam que o aleitamento materno não possui

nenhum efeito protetor sobre a incidência de dermatite atópica, mas, o seu real benefício está no retardo da introdução de alimentos sólidos durante a amamentação.

Em 1983, um estudo prospectivo, não randomizado, envolveu 115 crianças com história familiar de atopia as quais foram avaliadas de acordo com o tipo de alimentação. O grupo I recebeu leite materno exclusivo durante seis meses e o grupo II recebeu alimentos sólidos a partir dos três meses de idade como suplementação dietética. Aos 12 meses de idade foi analisado o desenvolvimento de dermatite atópica e alergia alimentar, o qual foi significativamente maior no grupo II (35%) que no grupo I (14%). Pelo fato de este estudo não ser randomizado, os resultados devem ser analisados com cuidado.

Estes achados sugerem que a exposição precoce a múltiplos alimentos sólidos pode predispor os lactentes ao desenvolvimento de eczema, particularmente aqueles de alto risco. Porém, Saarinen e Kajosaari, avaliaram 315 pacientes e observaram que o retardo na introdução de alimentos sólidos apenas retardou, e não preveniu o desenvolvimento de doenças atópicas.

Portanto, são necessários estudos prospectivos para avaliar qual a melhor idade para introduzir os alimentos sólidos com segurança na dieta normal do lactente.

EXPOSIÇÃO A AEROALÉRGENOS

A exposição aos aeroalérgenos pode ocorrer em qualquer idade, porém, quando ocorre nos primeiros anos de vida parece ser mais importante para a indução de sensibilização. A prevalência de sensibilização aos alérgenos intradomiciliares apresenta uma correlação positiva com a freqüência e a gravidade da asma.

Wahn e cols. avaliaram a influência da exposição aos alérgenos ambientais sobre a sensibilização durante a infância. Foram selecionados 1.314 recém-natos, dos quais 38% apresentavam alto risco para o desenvolvimento de doenças atópicas (presença de pelo menos dois familiares de primeiro grau com doenças atópicas e/ou IgE sérica de cordão >0,9kU/l). As crianças foram acompanhadas até os três anos de idade e houve uma relação direta entre a concentração dos alérgenos ambientais e a sensibilização nesta idade. No grupo com história familiar positiva, a sensibilização ocorreu com menores concentrações de alérgenos domiciliares em relação ao grupo com história familiar negativa. Munir e cols., em 1997, também observaram que crianças com história familiar de atopia sensibilizaram-se com níveis menores que os sugeridos como limiar de risco para a sensibilização, isto é, entre 1 a 8μg Fel d 1/g de poeira 10μg Can f 1/g de poeira e 2μg Der p 1/Der f 1/g de poeira. Apesar destes resultados, são necessários estudos randomizados, controlados e com período maior de seguimento para determinar o benefício da redução de exposição a aeroalérgenos na prevenção primária da alergia.

Além das medidas de controle ambiental, Hide e cols., em estudo prospectivo, randomizado, controlado, combinaram as medidas de manipulação na dieta alimentar materna e do lactente. Foram avaliadas 120 crianças de alto risco para o desenvolvimento de doenças atópicas. O grupo profilático recebeu aleitamento materno exclusivo ou fórmula láctea extensivamente hidrolisada. Substâncias acaricidas foram empregadas na limpeza do quarto, o colchão foi coberto com material impermeável. O grupo controle recebeu alimentação convencional e não foram recomendadas medidas de controle ambiental. Com um ano de idade, no grupo profilático, houve uma redução significativa na prevalência de atopia, eczema e asma, menor sensibilização a antígenos alimentares e aos aeroalérgenos, na avaliação aos dois e quatro anos de idade. Porém, a prevalência de asma aos dois e quatro anos de idade não foi significativamente diferente entre os dois grupos. Marini e col. também aplicaram medidas rigorosas de prevenção alimentar e ambiental em 359 lactentes com alto risco de atopia, os quais foram acompanhados até os três anos de idade. Os resultados demonstraram uma redução significativa das manifestações alérgicas no grupo com profilaxia quando comparado ao grupo que não recebeu as intervenções. Apesar destes resultados, são necessários mais estudos para confirmá-los.

EXPOSIÇÃO À FUMAÇA DE TABACO

A fumaça de tabaco é o maior poluente intradomiciliar. Esta exposição pode iniciar no meio intra-uterino e continuar durante a infância. Especialmente, durante os dois primeiros anos de vida, a história de pais tabagistas está associada com um aumento da freqüência de doenças respiratórias, principalmente se a mãe é tabagista. Young e cols. avaliaram a influência da história familiar de asma e do tabagismo dos pais sobre a hiper-responsividade brônquica nos lactentes. Verificaram, através da provocação com histamina, maior responsividade das vias aéreas nos lactentes com história familiar bilateral de asma e exposição passiva à fumaça de tabaco. Além disto, um estudo prospectivo de sete anos, onde foram avaliadas crianças de pais tabagistas e outro grupo de pais não tabagistas, houve um aumento significativo no nível de sensibilização aos aeroalérgenos e redução da função pulmonar no grupo de risco.

A exposição passiva ao tabaco de cigarro é o único fator de risco bem estabelecido para o desenvolvimento de doenças respiratórias, além de estar associado a inúmeros riscos para o feto, como retardo de crescimento intra-uterino, complicações perinatais e doenças alérgicas na infância. Deste modo, evitar a exposição da fumaça do tabaco deve ser estimulada.

PAPEL DAS INFECÇÕES

Os tratamentos atuais para as doenças atópicas são quase que exclusivamente dirigidos para as doenças já estabelecidas. Em particular, o tratamento visa controlar a liberação e ativação de vários mediadores, como as citocinas. Holt argumenta que é potencialmente mais efetiva a prevenção da sensibilização aos alérgenos ambientais durante a infância. Existem evidências que a expressão do fenótipo alérgico do adulto pode, em muitos casos, ser conseqüência de uma seleção ativa para resposta T_H2 *like* que ocorreu durante os primeiros anos da infância. Se isto puder ser conclusivamente provado, o próximo passo lógico é considerar a imunoprofilaxia do desenvolvimento de doenças atópicas, por exemplo, ativando a imunização para desviar esta resposta alérgeno-específica para a forma de imunidade não alergênica, T_H1-*like* (vide Capítulo 10).

Holt discutiu a possibilidade das infecções na primeira infância terem efeito protetor sobre o desenvolvimento da asma, pela promoção do desenvolvimento da imunidade polarizada pelo linfócito T_H1 contra alérgenos do meio ambiente. Os fatores que reduzem a expressão da resposta T_H1 poderiam predispor o indivíduo à doença atópica. Seguindo esta linha de pesquisa, um estudo recente demonstrou que a falha no desenvolvimento da resposta tipo T_H1 de hipersensibilidade tardia à tuberculina, em resposta à vacinação pelo bacilo de Calmette-Guerin (BCG) durante a infância, é muito mais comum entre crianças que desenvolveram doenças atópicas, quando comparadas ao grupo com PPD fortemente positivo. Porém, Alm e cols. não encontraram o mesmo resultado, onde crianças que receberam a vacina BCG e com história familiar de atopia não foram afetadas quanto ao desenvolvimento de doenças atópicas durante o período pré-escolar. Uma diferença importante entre os dois estudos está na exposição ao *Mycobacterium tuberculosis*, porque a incidência de tuberculose é cerca de dez vezes mais alta nesta região do Japão que na Suécia.

A diferença entre o resultado após a vacinação e a infecção natural foi documentada em um estudo prospectivo realizado em Guiné-Bissau, onde a infecção por sarampo, mas não a vacinação para sarampo, estava associada a uma redução de atopia. Um estudo retrospectivo (Matricardi e cols., 1998), com 1.659 estudantes militares da Itália, avaliou a relação entre a sorologia positiva para o vírus da hepatite A (HAV) e a presença de IgE específica para aeroalérgenos comuns por teste cutâneo e sorologia. A prevalência de atopia foi inversamente proporcional à taxa de soropositivos para HAV. Nos pacientes soronegativos houve uma relação inversa ao número de irmãos mais velhos. Strachan propôs a hipótese da falta de "higiene", determinando que o risco de atopia está relacionado ao *status* socioeconômico baixo, ao número grande de

crianças na família e a ordem de nascimento. Isto poderia promover uma exposição precoce à infecção e, portanto, um desenvolvimento da imunidade tipo linfócito T_H1. Matricardi e cols. avaliaram em um estudo retrospectivo de 11.371 italianos, que não apenas o tamanho da família, mas também, a ordem de nascimento estava significativamente associada ao desenvolvimento de atopia. Os irmãos mais novos apresentavam menor risco para o desenvolvimento de atopia, devido a uma maior freqüência de infecções cruzadas em relação aos irmãos mais velhos. Vários estudos de Strachan e cols. e de von Mutius (1994) demonstraram que o tamanho da família, a posição dentro da ordem de nascimento, o intervalo entre os nascimentos, o sexo dos irmãos e a idade materna também se associam ao desenvolvimento da rinite alérgica ou sensibilização alérgica. Porém, estas associações são menos consistentes que o número total de irmãos e requerem maiores confirmações. Jarvis e cols., por outro lado, verificaram que alguns sintomas de asma estavam inversamente relacionados ao tamanho da família. Porém, a incidência e prevalência de todas as formas de doenças com sibilância durante a infância variam pouco com a ordem de nascimento ou o tamanho da família (Strachan e cols., 1996; Lewis e cols., 1996).

Krämer et al verificaram que nas famílias pequenas (menos de três pessoas), as crianças que ingressaram na creche após os dois anos de idade apresentaram 2,7 vezes mais chance de desenvolver atopia; porém, entre as crianças de famílias grandes (mais de três pessoas), não houve relação entre a idade do ingresso na creche e a atopia. Anderson e cols. (1974) observaram em Nova Guiné que as infecções respiratórias foram mais comuns entre crianças de Highlands, onde a prevalência de asma é extremamente baixa, em relação à região costeira do país, onde a asma é mais freqüente. Von Mutius e cols. (1994) sugerem que as infecções respiratórias são mais comuns na antiga Alemanha Oriental que na Alemanha Ocidental, enquanto que a asma e alergias são mais freqüentes na região ocidental do país.

Em contraste a estes dados, estudos em pacientes com infecção grave pelo vírus sincicial respiratório (VSR) têm se associado a aumento da sensibilização alérgica e do risco de desenvolvimento da asma. Porém, outros estudos não encontraram um aumento no risco de desenvolvimento de atopia. Estes achados sugerem que o papel das infecções no risco de desenvolvimento de doenças atópicas, está na dependência do agente infeccioso envolvido nos primeiros anos de vida.

Existem poucas dúvidas de que o fator ambiental possa ser responsável pelas diferenças de prevalência da asma observadas entre as populações, assim como mudanças observadas dentro de uma mesma população. A hipótese da seleção preferencial tipo T_H1 determinada por infecções recorrentes durante a infância com subseqüente inibição da sensibilização alérgica, necessita de mais evidências para sua comprovação.

PREVENÇÃO FARMACOLÓGICA

Poucos estudos têm sido realizados com drogas, com o objetivo de prevenção do desenvolvimento das doenças atópicas (Tabela 5.1).

Iikura e cols. (1992) avaliaram o papel do cetotifeno sobre a prevenção do desenvolvimento da asma em lactentes com dermatite atópica. Foram 121 lactentes divididos em dois grupos. Um grupo (I) de 61 lactentes recebeu cetotifeno durante um ano, e o outro grupo (II) de 60 lactentes constituiu o grupo placebo. Durante um ano de estudo, a asma foi observada em oito crianças do grupo I (13,1%) e em 25 crianças do grupo placebo (41,6%) ($p < 0,001$). Os autores concluíram que o cetotifeno foi muito útil na prevenção de asma em crianças com dermatite atópica e concentração da IgE sérica total maior que 50IUI/ml.

Bustos e cols. (1995) avaliaram a eficácia do cetotifeno na prevenção da crise inicial da asma em crianças consideradas de alto risco para o desenvolvimento desta doença, mas que não tenham tido história de doença respiratória. Essas crianças têm sido descritas como pré-asmáticas. Das 100 crianças selecionadas com história familiar de alergia e níveis elevados de IgE total sérica, 15 deixaram o estudo. Estas crianças foram divididas em dois grupos, um

Tabela 5.1 Estudos Comparativos da Eficácia da Prevenção Farmacológica					
Autores	*Droga*	*Tipo de prevenção*	*População alvo*	End point	*Resultados*
Likura *et al.*, 1992	Cetotifeno	Secundária	Lactentes c/eczema atópico	Asma	13% cetotifeno; 41% placebo
Bustos *et al.*, 1995	Cetotifeno	Primária	Crianças pré-asmáticas	Asma	9% cetotifeno; 35% placebo
ETA, 1998	Cetirizina	Secundária	Lactentes com eczema atópico	Atopia	RR (1,4-1,7) placebo RR (0,5-0,6) cetirizina

RR — risco relativo.

grupo (I) de 45 crianças recebeu cetotifeno e outro grupo (II) de 40 crianças recebeu placebo e foram acompanhadas durante três anos. Ao final de três anos somente quatro (9%) de 45 crianças do grupo I haviam desenvolvido asma. Das 40 crianças que receberam placebo, 14 (35%) (p = 0,003) desenvolveram asma. Estes resultados sugerem que o cetotifeno é efetivo na prevenção do início de asma em crianças pré-asmáticas.

A cetirizina é um anti-histamínico que tem demonstrado uma inibição *in vivo* da regulação da molécula de adesão intracelular 1 (ICAM-1). Mais recentemente, se evidenciou que a cetirizina inibe a molécula de adesão vascular (VCAM-1). A cetirizina apresenta efeito preventivo na migração de eosinófilos para a pele, mucosa nasal, ocular e epitélio respiratório. Com estes dados, tem sido investigada a relação da cetirizina na prevenção da asma em crianças com alto risco para o desenvolvimento de atopia. Em um período de dois anos, foram selecionados 817 lactentes, na faixa de um a dois anos de idade, que apresentavam dermatite atópica e história de pais ou irmãos atópicos. Estas crianças forma incluídas no estudo do ETAC (*Early Treatment of the Atopic Child*), multicêntrico, duplo-cego, randomizado, controlado com placebo. Os lactentes receberam cetirizina (0,25mg/kg 2x/dia) durante 18 meses ou placebo. O grupo placebo, apresentou um risco relativo (RR) alto para o desenvolvimento de asma, em pacientes com concentração elevada de IgE sérica total (> ou = 30kU/l) ou IgE específica (> = 0,35 kUA/l) para pólens de gramíneas, ácaro de poeira doméstica ou epitélio de gato (RR entre 1,4 e 1,7). Comparado ao grupo placebo, a cetirizina reduziu significativamente a incidência de asma em pacientes sensibilizados ao pólen de gramíneas (RR = 0,5) ou ao ácaro de poeira doméstica (RR = 0,6). Porém, na população total que incluiu todos lactentes com nível normal ou elevado de IgE total ou específica, não houve diferença entre o número de lactentes que desenvolveram asma nos dois grupos. Os autores propõem a utilização da cetirizina, como estratégia de intervenção farmacológica primária para a prevenção de desenvolvimento de asma, especificamente em lactentes sensibilizados com dermatite atópica.

RECOMENDAÇÕES

Como foi visto neste capítulo ainda existem muitos pontos que devem ser esclarecidos, dificultando o desenvolvimento de estratégias preventivas. Apesar destas dificuldades, algumas medidas provisórias podem ser aplicadas para reduzir o desenvolvimento de doenças atópicas (Tabela 5.2).

Primeiro, as medidas preventivas devem ser recomendadas somente para lactentes de alto risco para o desenvolvimento de doenças atópicas, isto é, com história familiar bilateral de atopia, ou unilateral combinada com elevada concentração sérica de IgE do cordão.

Segundo, evitar a exposição à fumaça do tabaco, começando no meio intra-uterino. É a medida mais simples e importante para reduzir as doenças respiratórias, alérgicas ou não, na criança.

Tabela 5.2
Recomendações Provisórias para a Prevenção Primária de Doenças Atópicas em Recém-natos e Lactentes com Alto Risco para Atopia

Estratégia	*Métodos ou Medidas*
Identificar crianças de alto risco antes ou logo após o nascimento	Família atópica (ambos os pais ou um dos pais e um irmão), nível elevado da concentração de IgE do cordão umbilical (o que não é prático como triagem populacional)
Evitar a exposição a: Alérgenos alimentares	
Durante o aleitamento materno:	Dieta materna durante a lactação sem ovos, leite de vaca, ou amendoins. Suplementação da dieta materna com 1.500mg de cálcio/dia,
Dieta da criança	Aleitamento materno por pelo menos 4-6 meses, preferencialmente por seis meses. Suplementação ou desmame com fórmulas hipoalergênicas. Retardar a introdução de alimentos sólidos para 6 meses de idade, e então adicionar em pequenas quantidades. Após um ano, adicionar quinzenalmente ou mensalmente, se tolerado: leite de vaca, soja, trigo (muitos recomendam o retardo na introdução de ovos, amendoim e peixe para após os 2-3 anos de idade em crianças de alto risco)
Aeroalérgenos	Redução na concentração de alérgenos de ácaros domiciliares, fungos e da exposição a animais domésticos. Assoalho sem carpete e casas sem animais de estimação. Redução da umidade domiciliar e filtros de ar são medidas auxiliares.
Medidas auxiliares não-específicas	Não fumar antes ou após o nascimento. Evitar que outras pessoas fumem no ambiente. Redução da poluição ambiental.

Adaptado de Björkstén B, Kjellman NIM, Zeiger RS, 1998.

Terceiro, modificações na dieta durante a gestação não alteram o risco de alergia e, portanto, não são recomendadas. Já a modificação da dieta materna durante a lactação pode ser considerada. O aleitamento materno deve ser incentivado por trazer vários benefícios para o lactente. O seu papel na prevenção mantém-se controvertido. Se houver necessidade de introduzir uma fórmula láctea, dar preferência para que seja extensivamente hidrolisada. Retardar a introdução de alimentos sólidos até os seis meses de idade. Introduzir os alimentos altamente alergênicos como leite de vaca, ovos, peixe e amendoim introduzir após os dois-três anos de idade.

Finalmente, tem sido sugerido que a redução à exposição aos alérgenos ambientais diminui o risco de sensibilização. Esta medida pode prevenir ou retardar o início da asma alérgica.

Tabela 5.3
Riscos Associados com as Medidas de Prevenção Primária

1. Má nutrição devida à dificuldade em incluir todos os nutrientes necessários em muitos alimentos.
2. Alto custo para as famílias e a sociedade.
3. Ansiedade na família e superproteção dos pais.
4. Distúrbio na interação familiar devido à interferência no convívio diário.
5. Isolamento social da família.
6. Desapontamento quando ocorre o desenvolvimento dos sintomas apesar das medidas preventivas.
7. Pobre concordância (ex.: ingesta intermitente de leite de vaca) é provavelmente pior que a ingesta regular.

Adaptado de: Björkestén B, 1999.

BIBLIOGRAFIA

1. Alm JS, Lilja G, Pershagen G, Scheynius A Early BCG vaccination and development of atopy. Lancet, 350:400-403, 1997.
2. Anderson HR. Respiratory abnormalities in Papua New Guinea children: the effects of locality and domestic wood smoke pollution. Int J Epidemiol, 7:63-72, 1978.
3. Berg T, Foucard T. The birth of in vitro diagnosis of atopic allergy. Allergy Clinical Immunol News, 5:155-156, 1993.
4. Björkstén B. Risk factors in early childhood for development of atopic disease. Allergy, 49:400-407, 1994.
5. Björkstén B, Kjellman NIM, Zeiger RS. Development and Prevention of Allergy Disease in Childhood. In: Middleton E, Ellis EF, Yunginger JW, Reed CE, Adkinson NF, Busse WW, eds. Allergy. Principles & Practice. New York: Mosby, 816-837, 1998.
6. Björkstén B. Prevention of Allergic Reactions. Postgraduate Syllabus, 55th American Academy of Allergy Asthma & Immunology Annual Meeting. Orlando: pp. 279-299, 1999.
7. Bousquet J; Demoly P. Interventions for the prevention of atopic disease in children. Early treatment of Atopic Child, 55th American Academy of Allergy Asthma & Immunology Annual Meeting. Orlando, pp. 29-33, 1999.
8. Brown MA, Halonen M. Perinatal events in the development of asthma. Curr Opin Pulm Med, 5:4-9, 1999.
9. Bruno G, Milita O, Ferrara M, Nisini R, Cantani A, Businco L. Prevention of Atopic Diseases in High Risk Babies (Long-term Follow-up). Allergy Proc, 14:181-187, 1993.
10. Burney PG, Chinn S, Rona RJ. Has the prevalence of asthma increased in children? Evidence from the national study of health and growth 1973-1986. Br Med J, 300:1306-1310, 1990.
11. Bustos GJ, Bustos D, Romero O. Prevention of asthma with ketotifen in preasthmatic children: a three-year follow-up study. Clin Exp Allergy, 25:568-573, 1995.
12. Chandra RK, Shakuntla P, Hamed A. Influence of maternal diet during lactation and use of formulas feeds on development of atopic eczema in high-risk infants. Br Med J, 299:228-230, 1989.
13. Cogswell JJ, Halliday DF, Alexander JR Respiratory infections in the first year of life in children at risk of developing atopy. Br Med J, 284:1011-1013, 1982.
14. Cogswell JJ, Mitchell EB, Alexander J. Parental smoking, breast feeding, and respiratory infection in development of allergic diseases. Arch Dis Child. 62:338-344, 1987.
15. Cookson WOCM, Young RP, Sandford et al. Maternal inheritance of atopic IgE responsiveness on chromosome 11q. Lancet, 340:381-84, 1992.
16. Croner S. Prediction and detection of allergy development: influence of genetic and enviromental factors. J Pediatr, 121:S58-S63, 1992.
17. ETAC Study Group. Allergic factors associated with the development of asthma and the influence of Cetirizine in a double-blind, randomised, placebo-controlled trial: first results of ETAC. Early Treatment of the Atopic Child. Pediatr Allergy Immunol, 9:116-124, 1998.
18. Falth-Magnusson K, Kjellman NIM. Allergy prevention by maternal elimination diet during pregnancy-a 5 years follow-up of a randomized study. J Allergy Clin Immunol, 89:709-713, 1992.
19. Fergusson DM, Horwood LJ, Beautrais AL, Shannon FT, Taylor B. Eczema and infant diet. Clin Allergy, 11:325-331, 1981.
20. Fergusson DM, Horwood LJ, Shannon FT Asthma and infant diet. Arch Dis Child, 58:48-51, 1983.
21. Fergusson DM, Horwood LJ, Shannon FT Early solid feeding and recurrent childhood eczema: a 10- year longitudinal study. Pediatrics, 86:541-546, 1990.
22. Friedman NJ, Zeiger RS. Risk factors and prevention of allergy. In: Bierman CW, Pearlman DS, Shapiro GG, Busse WW eds. Allergy, asthma, and immunology from infancy to adulthood. Philadelphia: WB Saunders, pp. 282-296, 1996.
23. Global Strategy for asthma management and prevention. National Institute of Health, Chapter 2: Epidemiology. Jan, 1995.
24. Grulee CG, Sandford HN. The influence of breast and artificial feeding on infantile eczema. J Pediatr, 9:223-225, 1936.
25. Hatteving G, Sigurs N, Kjellman B. Effects of maternal dietary avoidance during lactation on allergy in children at 10 years of age, Acta Paediatr, 88:7-12, 1999.
26. Hide DW, Arshad SH, Twiselton R. Cord serum IgE: an insensitive method for prediction of atopy. Clin Exp Allergy, 21:739-43, 1991.

27. Hide DW, Matthews S, Matthews L et al. Effect of allergen avoidance in infancy on allergic mainifestations at two years. J Allergy Clin Immunol, 93:842-846, 1994.
28. Hide DW, Matthews S, Tariq S, Arshad SH Allergen avoidance in infancy and allergy at 4 years of age. Allergy, 51:89-93, 1996.
29. Holt P. Is immunization against allergic sensitization a realistic prospect for the future? Allergy & Clinical Immunology News, 8:16-18, 1996.
30. Holt PG, Macaubas C. Development of long term tolerance versus sensitisation to environmental allergens during the perinatal period. Curr Opin Immunol, 9:782-787, 1997.
31. Holt PG. Environmental factors and primary T-cell sensitisation to inhalant allergens: reappraisal of the role of infections and air pollution. Pediatr Allergy Immunol, 6:1-10, 1995.
32. Holt PG. Immunoprophylaxis of atopy: light at the end of the tunel? Immunol Today, 15:484-489, 1994.
33. Iikura Y, Naspitz Ck, Mikawa H et al. Prevention of asthma by ketotifen in infants with atopic dermatitis. Ann Allergy, 68:233-236, 1992.
34. Isolauri E, Tahvanainen A, Peltola T, Arvola T. Breast-feeding of allergic infants. J Pediatr. 134:1, 27-32, 1999.
35. Jarvis D, Chinn C, Luczynska C, Burney P. The association of family size with atopy and atopic disease. Clin Exp Allergy, 27: 240-245, 1997.
36. Jenmalm MC, Björkstén B. Development of the immune system in atopic children. Pediatr Allergy immunol, 9(11):5-11, 1998.
37. Jones CA, Warner JA, Warner JO Fetal swallowing of IgE. Lancet, 351:1859, 1998.
38. Kaufman HS, Frick LO. The development of allergy in infants of allergic patients: a prospective study concerning the role of heredity. Ann Allergy, 37:410-415, 1976.
39. Kjellman NIM, Croner S. Cord blood IgE determination for allergy prediction: a follow-up to seven years of age in 1651 children. Ann Allergy, 53:167-71, 1984.
40. Kjellman NIM, Johansson SGO. Soy versus cow's milk in infants with a biparental history of atopic disease: development of atopic disease and immunoglobulins from birth to 4 years of age. Clin Allergy, 9:347-358, 1979.
41. Kjelmann NIM. Prediction and prevention of allergy in infants and children. Allergy & Clinical Immunology News, 5:131-134, 1993.
42. Kramer MS, Moroz B. Do breast-feeding and delayed introduction of solid foods protect against subsequent atopic eczema? J Pediatr, 98:546-550, 1981.
43. Kramer MS. Does breast feeding help protect against atopic disease? Biology, methodology, and a golden jubilee of controversy. J Pediatr, 112:181-90, 1988.
44. Krämer U, Heinrich J, Wjst M, Wichmann HE Age of entry to day nursery and allergy in later childhood. Lancet, 353:450-454, 1999.
45. Lewis S, Butland B, Strachan D et al. Study of the aetiology of wheezing illness at age 16 in two national British birth cohorts. Thorax, 51:670-676, 1996.
46. Marini A, Agosti M, Motta G, Mosca F. Effects of a dietary and environmental prevention programme on the incidence of allergic symptoms in high atopic risk infants: three years follow-up. Acta Paediatr, suppl 414:1-22, 1996.
47. Martinez FD. Role of viral infections in the inception of asthma and allergies during childhood: could they be protective? Thorax, 49:1189-1191, 1994.
48. Matricardi PM, Franzinelli F, Franco A et al. Sibship size, birth order, and atopy in 11371 Italian young men. J Allergy Clin Immunol, 101:439-444, 1998.
49. Matricardi PM, Rosmini F, Ferrigno L. et al. Cross sectional retrospective study of prevalence of atopy among Italian military students with antibodies against hepatitis A virus, BMJ, 314:999-1003, 1997.
50. Miadonna A, Tedeschi A, Leggieri E et al. Cord blood releasability: a predictive marker for allergy? Allergy Immunol 20:45-47, 1988.
51. Michel FB, Bousquet J, Grellier P. Comparison of cord blood immunoglobulin E concentrations and maternal allergy for the prediction of atopic diseases in infancy. J Allergy Clin Immunol, 65:422-30, 1980.
52. Mohopatra SS. An integrated approach to immune deviation and the prevention of allergies and asthma. Allergy & Clinical Immunology News, 8:15-19, 1996.
53. Munir AKM, Kjellman NIM, Björkstén B. Exposure to indoor allergens in early infancy and sensitization. J Allergy Clin Immunol, 100:177-181, 1981.

54. Odelram H, Vanto T, Jacobsen L. et al. Whey hydrolysate compared with cow's milk — based formula for weaning at about 6 months os age in high allegy-risk infants: effects on atopic disease and sensitization. Allergy, 51:192-195, 1996.
55. Piccinni MP, Mecacci F, Sampognaro S. et al. Aeroallergen Sensitization can occur during fetal life. Int Arch Allergy Immunol, 102:301-303, 1993.
56. Platts-Mills TAE, Thomas WR, Aalberse RC, Vervloet D, Champman MD. Dust mite allergens and asthma: Report of a Second International Workshop. J Allergy Clin Immunol, 89:1046-60,1992.
57. Platts-Mills TAE, Woodfolk JA, Sporik RB et al. Relevance of indoor allergen measurement and the use of avoidance measures in the treatment of allergic disease. Postgraduate course, 51st AAAI Annual Meeting. New York: AAAI:111-25, 1995.
58. Pöysä L, Remes K, Korppi M, Juntunen Backman K. Atopy in children with and without a family history of atopy. Clinical manifestations, with special reference to diet in infancy. Acta Paediatr Scand, 78:896-901, 1989.
59. Pullan CR, Hey EN. Wheezing, asthma, and pulmonary dysfunction 10 years after infection with respiratory syncytial virus in infancy. Br Med J, 284:1665-1669, 1982.
60. Saarinen UM, Kajosaari M. Breastfeeding as prophylaxis against atopic disease: prospective follow-up study until 17 years old. Lancet, 346:1065-69, 1995.
61. Saarinen UM, Kajosaari M. Does dietary elimination in infancy prevent or only postpone a food allergy? A study of fish and citrus allergy in 375 children. Lancet, 1:166-167, 1980.
62. Savilahti E, Tainio VM, Salmenpera L, Siimes MA, Perheentupa J. Prolonged exclusive breast feeding and heredity as determinants in infantile atopy. Arch Dis Child, 62:269-273, 1987.
63. Shaheen SO, Aaby P, Hall AJ et al. Measles and atopy in Guinea-Bissau. Lancet, 347:1792-1796, 1996.
64. Shirakawa T, Enamoto T, Shimazu S, Hopkin JM The inverse association between tuberculin responses and atopic disorder. Science, 275:77-79, 1995.
65. Sigurs N, Bjarnason R, Sigurbergsson F, Kjellman B, Björkstén B. Asthma and immunoglobulin E antibodies after respiratory syncytial virus bronquiolitis: a prospective cohort study with matched controls. Pediatrics, 95:500-505, 1995.
66. Sporik R, Holgate ST, Platts-Mills TA, Cogswell JJ Exposure to house-dust mite allergen (Der p I) and the development of asthma in childhood. A prospective study. N Engl J Med, 323:502-507, 1990.
67. Stoddard J, Miller T. Impact of parental smoking on the prevalence of wheezing respiratory illness in children. Am J Epidemiol, 141:96-102, 1995.
68. Strachan DP Allergy and family size: a riddle worth solving. Clin Exp Allergy, 27:235-236, 1997.
69. Strachan DP, Butland BK, Anderson HR Incidence and prognosis of asthma and wheezing illness from early childhood to age 33 in a national British cohort. Br Med J, 312: 1195-1199, 1996.
70. Strachan DP, Harkins LS, Golding J ALSPAC Study Team. Sibship size and self-reported inhalant allergy among adult women. Clin Exp Allergy, 27:151-155, 1997.
71. Strachan DP, Taylor EM, Carpenter RG Family structure, neonatal infection, and hay fever in adolescence. Arch Dis Child, 74:422-426, 1996.
72. Strachan DP. Epidemiology of hay fever: towards a community diagnosis. Clin Exp Allergy, 25:296-303, 1995.
73. Strachan DP. Hay fever, hygiene, and household size. Br Med J, 299:1259, 1989.
74. Suoniemi I, Björkstén F, Haahtela T. Dependence of immediate hypersensitivity in the adolescent period on factors encountered in infancy. Allergy, 36:263-268, 1981.
75. Tang MLK, Kemp AS, Thorburn J. Reduced interferon- g secretion in neonates and subsequent atopy. Lancet, 344:983-985, 1994.
76. von Mutius E, Martinez FD, Fritzsch C, Nicolai T, Reitmeir P, Thiemann HH Skin test reactivity and number of siblings. Br Med J, 308; 692-695, 1994.
77. von Mutius E, Martinez FD, Fritzsch C, Nicolai T, Roell G, Thiemann HH Prevalence of asthma and atopy in two areas of west and east Germany. Am J Respir Crit Care Med, 149:358-364, 1994.
78. Wahn U, Lau S, Bergmann R et al. Indoor allergen exposure is a risk factor for sensitization during the first three years of life. J Allergy Clin Immunol, 99:763-769, 1997.
79. Warner JÁ, Miles EA, Jones AC, Quint DJ, Colwell BM, Warner JO. Is deficiency of interferon gamma production by allergen triggered cord blood cells a predictor of atopic eczema? Clin Exp Allergy, 24:423-430, 1994.
80. Weiss ST. Risk Factor Diet. In: Barnes PJ, Grunstein MM, Leff AR, Woolcock AJ eds. Asthma. Lippincott — Raven, Philadelphia: 1105-1120, 1997.

81. Weitzman M, Gortmaker S, Walker DK, Sobol A. Maternal smoking and childhood asthma. Pediatrics, 85:505-511, 1990.
82. Welliver RC. RSV and chronic asthma. Lancet, 346:789-790, 1995.
83. Whitington PF, Gibson R Soy protein intolerance: Four patients with concomitant cow's milk intolerance. Pediatrics, 59:730-732, 1977.
84. Wiesch DG, Samet JM. Epidemiology and natural history of asthma. In: Middleton E, Ellis EF, Yunginger JW, Reed CE, Adkinson NF, Busse WW, eds. Allergy. Principles & Practice. New York: Mosby, 799-815, 1998.
85. Woodfolk JA, Luczynska CM, De Blay F, Chapman MD, Platts-Mills TA. Cat allergy [editorial]. Ann Allergy, 69:273-275, 1992.
86. Young BSS, Souëf PN, Gary CG et al. The influence of a family history of asthma and parental smoking on airway responsiveness in early infancy. N Engl J Med, 324:1168-1173, 1991.
87. Zeiger RS, Heller S, Mellon M, O'Connor R, Hamburger RN. Effectiveness of dietary manipulation in the prevention of food allergy in infants. J Allergy Clin Immunol, 78(II):224-238, 1986.
88. Zeiger RS, Heller S. The development and prediction of atopy in high-risk children: follow-up at age seven years in a prospective randomized study of combined maternal and infant food allergen avoidance. J Allergy Clin Immunol, 95:1179-1190, 1995.

CAPÍTULO

Imunoterapia

Maria Notomi Sato
Anete Sevciovic Grumach

INTRODUÇÃO

Entende-se a imunoterapia de alérgenos (IT) como a administração de quantidades crescentes de alérgenos a pacientes com rinite alérgica mediada por IgE, asma ou anafilaxia por picadas de insetos. A imunoterapia distingue-se da dessensibilização, pois, esta refere-se à administração mais rápida de um antígeno que se combina com a IgE e a neutraliza, tal como no decorrer da dessensibilização à penicilina em um paciente alérgico a esta. A tolerância imunológica refere-se à eliminação ou inativação de clones específicos de células reativas, assim, a exposição subseqüente ao antígeno não induz uma resposta imune. A imunoterapia deveria ser diferenciada de técnicas não comprovadas como a terapia sublingual ou a provocação-neutralização. Como resultado da imunoterapia, o paciente selecionado é capaz de tolerar a exposição ao alérgeno apresentando redução dos sintomas alérgicos, como a rinite ou a asma.

A IT foi introduzida por Freeman e Noon, em 1911, para o tratamento de rinite alérgica. Posteriormente, Cooke e cols. identificaram a presença de um fator sérico nos soros dos indivíduos que eram submetidos à imunoterapia, capaz de inibir a transferência passiva de anticorpos alérgicos descritos por Prausnitz e Kustner. O primeiro estudo controlado sobre a eficácia da imunoterapia foi publicado em 1949. Desde então a IT tem sido utilizada para o tratamento de doenças alérgicas causadas por inalantes alergênicos para rinoconjuntivite perene ou sazonal e asma (vide Capítulo 8). A IT para venenos de *Hymenoptera* tem sido utilizada por 20 anos e tem sido aceita como um padrão de tratamento para himenópteros que induzem reações alérgicas sistêmicas (vide Capítulo 18). Neste período, várias técnicas *in vitro* foram aperfeiçoadas a fim de evoluir os resultados da imunoterapia.

VACINAS DE ALÉRGENOS

Os extratos alergênicos (vacinas) são preparações de alérgenos obtidos pela extração de constituintes ativos de substâncias de origem animal ou vegetal. Estes produtos biológicos são de natureza protéica e são utilizados para diagnóstico *in vivo* e/ou para o tratamento de hipersensibilidade de doenças atribuídas por estes alérgenos.

O sucesso da imunoterapia (IT) é dependente do uso de vacinas de alérgenos de alta qualidade apropriadamente padronizadas e somente vacinas padronizadas de conhecida potência devem ser utilizadas no tratamento. A recomendação da Organização Mundial de Saúde sobre a padronização do alérgeno é adaptada a partir da aprovação de Comitês Específicos das

Sociedades de Alergia Americana e Européia. Os guias ou indicações para imunoterapia com alérgenos inalantes e de venenos têm sido publicados pela Organização Mundial de Saúde, Academia Européia de Alergia e Imunologia Clínica, Consenso Internacional do Relatório de Asma, Academia Americana de Alergia, Asma, e Imunologia, entre outros.

É recomendado que todas as vacinas alergênicas sejam testadas quanto à potência alergênica total, atividade biológica e quantidade do alérgeno principal em unidade de massa. Primariamente, a padronização é baseada na detecção de anticorpos IgE *in vivo* e *in vitro*. Os testes cutâneos possibilitam definir a vacina alergênica em unidades biológicas e a inibição da capacidade de ligação dos anticorpos IgE por método de inibição de RAST (*Radioallergo Sorbent Test*) ou IgE específico. A quantificação de alérgenos principais é baseada na manutenção de padrões de referência contendo conhecidas quantidades de alérgenos relevantes.

A composição da vacina pode ser determinada por métodos *in vitro*, tais como a focalização isoelétrica, eletroforese por SDS-PAGE, *imunoblot* para IgE, imunoeletroforese etc. Além disso, o desenvolvimento de novas metodologias de DNA e de proteínas vem permitindo o aperfeiçoamento na padronização das vacinas alergênicas quanto ao conteúdo de alérgenos principais (ng ou µg) e no controle da preparação alergênica de cada lote. Um problema crítico é a determinação da potência alergênica total, baseada em ensaios biológicos ou *in vitro*, onde a unidade é arbitrária e pode se apresentar em variadas formas: PNU, AU, BAU, BU e IU (Tabela 6.1).

Tabela 6.1
Unidades de Padronização dos Extratos de Alergia

Unidade	*Derivação da Unidade*
Relação peso/volume (W/V)	Peso (g) extraído por volume (mL)
Unidade de nitrogênio protéico (PNU)	0,01mg de nitrogênio protéico
Unidade biológica de alergia (BAU)	Média final do teste cutâneo de indivíduos alérgicos
Unidade RAST de alergia (RAU)	Inibição do RAST usando pool de soro alérgico
Unidades biológicas (BU)	Ponto final do teste cutâneo em relação à histamina
Unidade internacional (IU)	Baseado em ensaios *in vitro* em relação a padrões alergênicos de preparações da OMS

Modificado de Romagnani, 2000.

Os frascos contendo o alérgeno devem estar adequadamente identificados, de acordo com as exigências regidas pelos órgãos responsáveis, com a indicação da unidade relevante obtida por um método aprovado, a data e o prazo de validade. A forma de estocagem para manter a estabilidade do conteúdo deve também ser referida.

Nos casos de pacientes que apresentem múltiplas sensibilidades a alérgenos relacionados ou não, a IT pode ser realizada com vacinas contendo misturas de alérgenos. Entretanto, um diagnóstico cuidadoso é necessário para identificar o alérgeno sensibilizador dominante, a fim de se evitar potenciais problemas que podem ocorrer com vacinas mistas. O uso de mistura de alérgenos pode acarretar em uma excessiva diluição de um dos alérgenos devido à diluição ótima das misturas. Além disso, a potência de um alérgeno pode deteriorar mais rapidamente quando diluído ou misturado com outro alérgeno. Este processo pode ocorrer considerando que os alérgenos possuem atividade enzimática e podem alterar a composição de outros alérgenos. As vacinas de pólens ou ácaros podem degradar quando misturadas com ácaros, fungos ou extratos de barata. A preservação em glicerol pode prevenir, em parte, a degradação por proteases.

MECANISMOS DE AÇÃO DA IMUNOTERAPIA

A necessidade de compreensão dos mecanismos de ação da IT, apesar destes não serem completamente esclarecidos até o momento, é fundamental para o aperfeiçoamento dos protocolos de tratamento. Em geral, os mecanismos são heterogêneos e dependem de vários fatores, como a natureza do antígeno, local da doença alérgica, via de aplicação, dose, duração do tratamento, uso de diferentes adjuvantes e do *background* genético do paciente. Por vários anos, o enfoque de estudo dos pacientes durante a imunoterapia era direcionado às mudanças de anticorpos IgE e IgG4 (anticorpo bloqueador) e, nas últimas décadas, a atenção tem sido dirigida para o comportamento das células T e das citocinas.

Na imunoterapia específica, um aumento inicial de anticorpos IgE específicos é detectado no soro do paciente, seguido de uma gradual diminuição do seu nível até atingir a concentração basal. Alguns estudos têm demonstrado que durante a imunoterapia, a IgE no soro pode aumentar enquanto há liberação de histamina dos basófilos. Este efeito pode estar relacionado com as diferentes características moleculares do fator liberador de histamina dependente de IgE ou pela existência de diferentes isoformas de IgE, que, por sua vez, podem exercer diferentes propriedades fisiológicas.

Os anticorpos IgG induzidos pela imunoterapia podem atuar como anticorpos bloqueadores do alérgeno. A teoria dos anticorpos bloqueadores postula que os anticorpos IgG competem com a IgE na ligação com o alérgeno, bloqueando a ativação dos mastócitos dependentes de IgE. Uma pequena fração de IgG pode apresentar propriedades anafiláticas, contudo, estas reações não são atribuídas à subclasse IgG4. Anticorpos IgG1 e IgG3 específicos ao alérgeno, mas não os da subclasse IgG4, são capazes de induzir degranulação de eosinófilo, via receptor FcεRII.

O aumento de IgG4 específico ocorre de maneira dose-dependente; durante os primeiros meses da imunoterapia específica atinge níveis superiores de cinco a dez vezes aos basais. Ao contrário dos anticorpos IgE, a IgG4 permanece em elevados níveis durante a administração da IT. Embora o aumento de IgG4 dependa da dose de alérgeno aplicado, não há correlação entre o nível de IgE ou de IgG4 com a resposta clínica observada durante ou após a descontinuação do tratamento.

As estratégias terapêuticas para modular negativamente as doenças alérgicas mediadas por IgE, têm como base os fenômenos gerados em torno da resposta alérgica. A característica da inflamação alérgica é a ativação de mastócitos e basófilos dependentes de IgE e a eosinofilia tissular, eventos estes que são dependentes de citocinas. As células T_H2 representam uma forma polarizada da célula T auxiliar caracterizada pela produção de citocinas IL-4, IL-5, IL-6, IL-9, IL-10 e IL-13, mas não de IFN-γ e TNF-β. Outra forma, T_H1 é caracterizada pela produção de IL-2, IFN-γ e TNF-β. A polarização T_H1/T_H2 é bem definida em modelos murinos, entretanto, é menos restrito nas células T humanas (vide Capítulo 25).

As citocinas T_H2 nas doenças alérgicas podem facilitar a compreensão de como os fatores influenciam as células B a produzir seletivamente IgE e não outro isótipo. Outros fatores cruciais para o desencadeamento da resposta alérgica também devem ser considerados como a predisposição genética do indivíduo atópico, a influência do alérgeno e as interações celulares. Em situações experimentais, na ausência de IL-4 (ou possivelmente de IL-13) não se detecta substancial síntese de IgE. Em modelos murinos, geneticamente detectados para o gene da IL-4 (*knockout*), não ocorre produção de anticorpos IgE. As células B necessitam de dois sinais para executar o *switch* de imunoglobulina para um particular isotipo, um deles é dependente de citocina, onde ocorre ativação da transcrição de uma região especifica do *locus* de imunoglobulina e que define a especificidade. O segundo sinal é desencadeado a partir da interação do CD40, uma molécula expressa constitutivamente nas células B, com seu ligante CD40L, que irá ativar a maquinaria de recombinação e resultar no *switch* de DNA. As interações de células T/B mediadas via CD40/CD40L são amplificadas por interações entre moléculas acessórias,

particularmente pelas moléculas CD28/B7. A interação do CD40 resulta na expressão da molécula B7 sobre as células B, que ao interagir com o CD28, induz um aumento da secreção de IL-4. A IL-4 liga-se ao receptor heterodimérico, IL-4R, que consiste de uma cadeia a (compartilhada com o receptor IL-13R) e uma cadeia g (compartilhada com os receptores IL-2, IL-7, IL-9 e IL-15) Neste estágio, a célula B está recebendo os sinais necessários para o *switch* de IgE: a IL-4 que ativa a transcrição germinativa e que prepara a região de *switch* de IgE para a recombinação, e a ligação do CD40 com o CD40L que ativa a recombinação do DNA nesta região de *switch* levando à secreção de IgE. Embora as citocinas T_H2 (IL-4, IL-13) sejam suficientes para a iniciação da transcrição do *locus*, o segundo sinal é requerido para a ativação da recombinação de *switch*.

Dessa forma, compreendemos que vários estudos vêm sugerindo que as células T_H2 alérgeno específicas exercem um importante papel na indução e na manutenção da cascata inflamatória alérgica. As citocinas, bem como as quimiocinas, produzidas pelas células T_H2 e por outras células geradas, em resposta às citocina T_H2, contribuem para os aspectos patofisiológicos das doenças alérgicas, caracterizadas pela produção de IgE, recrutamento e ativação de basófilos, eosinófilos, hipersecreção de muco, fibrose subepitelial e reparo tecidual.

Alguns autores sugerem que o sucesso da IT pode estar associado com a regulação negativa da resposta T_H2 com o desvio da produção de IL-4 para IFN-γ e aumento da resposta T_H1. Avaliações locais da resposta alérgica, na pele e no nariz de pacientes atópicos, indicam que a IT resulta na diminuição do recrutamento de células CD4+ e na redução da eosinofilia local. Estas mudanças são acompanhadas por aumento da subpopulação CD4 expressando transcritos de IFN-γ após a provocação com o alérgeno, embora o número de células expressando mRNA para IL-4 e IL-5 permaneça inalterado. No órgão-alvo, as mudanças das células IFN-γ+ se correlacionaram com a resposta clínica da IT, avaliada por sintomas sazonais e necessidade de medicamento, sugerindo que a regulação positiva das células T_H1 deve ser protetor em vez de meramente um efeito *bystander*. Uma explicação alternativa ao aumento de células IFN-γ+, pode ser devido à geração de células CD8+ alérgenos especificas, uma vez que um aumento de células CD8+ tem sido observado após a IT convencional.

VIAS DE ADMINISTRAÇÃO

A injeção parenteral tem sido o principal protocolo para a aplicação da IT no tratamento das doenças alérgicas respiratórias. Entretanto, existe a inconveniência das freqüentes injeções e o desconforto gerado no paciente, bem como as reações adversas. A imunoterapia, através de vias locais, tem sido avaliada como opção terapêutica para alergia respiratória. As vias oral, sublingual, nasal ou brônquica têm sido exploradas. Estas vias permitem rápida absorção do alérgeno, mas necessitam de maiores estudos para decidir a melhor forma de tratamento do paciente, definir a dose terapêutica ótima e a sua eficiência comparada à IT subcutânea convencional.

INDICAÇÕES E CONTRA-INDICAÇÕES

Em geral, a imunoterapia é indicada para doenças clinicamente relevantes quando os métodos usuais e a medicação são inadequados para o controle dos sintomas alérgicos. A imunoterapia convencional para doenças atópicas, baseada na dessensibilização ao alérgeno por aplicações subcutâneas, pode, em alguns casos, apresentar algumas reações anafiláticas. A duração ótima da IT ainda é desconhecida, embora muitos profissionais optem por três-cinco anos em pacientes que possuam boa resposta terapêutica. Entretanto, a decisão de descontinuar o tratamento deverá ser individualizada. As indicações específicas para a imunoterapia a alérgenos são observadas na Tabela 6.2.

Tabela 6.2 Indicações de Imunoterapia
Rinite alérgica sazonal Necessidade de anti-H1 e corticosteróides nasais tópicos ou sistêmicos Intolerância a anti-H1 Associação com otite serosa A RA sazonal causa mal-estar e dificulta o sono A RA causa obstrução de óstio sinusal resultando em sinusite Associação com conjuntivite alérgica que dificulta a leitura ou uso de lentes de contato
Rinite alérgica sazonal com piora nos últimos dois anos
Rinite alérgica perene Associadas a animais em trabalhadores de laboratórios ou veterinários Sem alívio com farmacoterapia
Asma Com a finalidade de reduzir o absenteísmo escolar, a necessidade de farmacoterapia e sintomas crônicas Imunoterapia inadequada aplicada anteriormente Veneno de insetos (abelha, vespa) Reação anafilática com IgE antiveneno

Modificado de Greenberger, 1992.
**RA — rinite alérgica.*

Há diversas situações nas quais a imunoterapia não deve ser indicada e são descritas na Tabela 6.3.

Tabela 6.3 Indicações Inapropriadas de Imunoterapia
Anafilaxia a alimentos
Anafilaxia a medicamentos (exceto em situações específicas)
Aplicação de extratos de bactérias Em crianças menores de dois anos de idade Em asma ou rinite não mediada por IgE Quando a imunoterapia prévia com alérgenos adequados não foi bem-sucedida Quando não houve melhora após três anos de injeções Quando a imunoterapia foi usada por mais de cinco anos Quando a imunoterapia é administrada após teste cutâneo de alergia inadequado

Modificado de Greenberger, 1992.

FATORES QUE AFETAM A EFICÁCIA

Alguns fatores que afetam a eficácia aparente da imunoterapia por alérgenos estão listados na Tabela 6.4.

Tabela 6.4 Fatores que Afetam a Eficácia da Imunoterapia
Doença: rinite alérgica *vs* asma "extrínseca"
Alérgenos usados de baixa qualidade
Doses administradas inadequadas
Duração do tratamento insuficiente
Avaliação inadequada dos sintomas pelo paciente ou médico

CONTROVÉRSIAS

Parece haver pouco desacordo sobre a eficácia e a necessidade de imunoterapia em pacientes com hipersensibilidade a picadas de insetos (abelha, vespa). Na verdade, picadas de insetos em pacientes tratados após imunoterapia por veneno demonstraram que somente cerca de 5% dos pacientes desenvolveram anafilaxia (vide Capítulo 18). Há inúmeros estudos documentando a redução de sintomas de rinite alérgica após imunoterapia. A redução de sintomas ocorre em cerca de 50% dos indivíduos, quando documentada por diários de sintomas em estudos duplo-cegos. A necessidade de medicamentos também se reduz na rinite alérgica após imunoterapia (vide Capítulo 8). Devido à complexidade da asma, há poucos dados sobre a eficácia da imunoterapia para o benefício de pacientes com asma mediada por IgE. Entretanto, a imunoterapia é eficaz para certos pacientes. As controvérsias da IT estão listadas na Tabela 6.5.

Tabela 6.5
Algumas Controvérsias em Relação à Imunoterapia por Alérgenos

Algumas Controvérsias em Relação à Imunoterapia por Alérgenos
Impacto no paciente
Custo *vs* benefício
Duração ótima da IT
Possibilidade de anafilaxia no tratamento
Extratos padronizados
Diagnóstico de alergia
IT de baixas doses
Administração de IT em pacientes com IgE antialérgeno sem RA, asma ou hipersensibilidade a venenos

Modificado de Greenberg, 1992.

NOVAS PERSPECTIVAS

Várias novas estratégias imunoterapêuticas para as doenças alérgicas têm como base a modulação negativa da função T_H2 na resposta alérgica (Tabela 6.3). A hipótese T_H2 vem oferecendo possibilidades para o desenvolvimento de novas imunoterapias para modular as células T_H2-alérgeno-específicas (imunoterapia alérgeno-específica) ou para as suas moléculas efetoras (imunoterapia não alérgico-específica) nos indivíduos atópicos. Os protocolos de imunoterapia não alérgico-específica para modificar o curso das células T_H2 ou de suas moléculas efetoras dependentes de T_H2, tais como os fatores de transcrição IL-4, IL-5, IL-13 e IgE, estão sendo considerados para os pacientes com doença atópica grave. Estes protocolos levam à indução de anergia da resposta das células T alérgeno-específicas por peptideos de alérgenos, e a um redirecionamento da resposta T_H2 específica pela indução de citocinas T_H1, ao uso de ligantes de peptideos modificados, a alérgenos incorporados em microrganismos recombinantes ou conjugados a adjuvantes apropriados, a vacinação por plasmídeos de DNA ou alérgenos conjugados a oligodeoxinucleotídeos apropriados. Contudo, estas avaliações ainda estão em caráter experimental e algumas delas vêm apresentando resultados promissores.

Um número variado de genes de alérgenos foi clonado possibilitando que epitopos relevantes sejam identificados para serem utilizados em experimentos de transferência de genes. A *imunização com DNA do alérgeno* (vacinação por DNA) é um protocolo alternativo para induzir imunidade protetora. A injeção intramuscular do plasmídeo contendo DNA com um promotor adequado, é capaz de transfectar as células do hospedeiro que, conseqüentemente, produzirá a proteína da bactéria, explicitando a resposta humoral e a citoxicidade mediada por células. Experimentos vêm demonstrando que animais sensibilizados por alérgenos tratados com a imunização por DNA, induzem uma supressão da resposta T_H2 preexistente pela indu-

ção da imunidade direcionada para T_H1. Plasmídeos contendo o gene de Der p 5 injetado via intramuscular em camundongos preveniram a indução de síntese de IgE, liberação de histamina nos fluidos broncoalveolares e hiper-reatividade das vias aéreas de animais imunizados e desafiados por aerossol com o alérgeno. Este método é um promissor protocolo profilático e terapêutico para doenças alérgicas.

Outra alternativa terapêutica para doenças alérgicas vem sendo estudada com a utilização de *anticorpos anti-IgE humanizados.* O uso de anticorpos neutralizantes que possuam valor terapêutico tem como tentativa inibir a resposta IgE, prevenindo sua síntese ou bloqueando a fase efetora. Os estudos demonstram eficácia clínica do tratamento com anticorpo anti-IgE na asma moderada-grave em um protocolo duplo-cego, placebo controlado. Observou-se redução dos níveis de IgE em 80-90% dos pacientes com a melhora dos sintomas de rinite e asma alérgica. Estes anticorpos são capazes de promover modulação negativa da expressão do receptor FceRI (receptor de alta afinidade) nos basófilos, sugerindo que a densidade de expressão deste receptor esteja diretamente ou indiretamente regulada pela IgE livre. A descontinuação da infusão do anticorpo resulta da normalização da expressão do receptor e dos níveis circulantes de IgE livre. Entretanto, ainda não está esclarecido o motivo pelo qual alguns pacientes respondem adequadamente ao tratamento, enquanto outros apresentam baixa resposta clínica, a despeito de nenhuma diferença imunológica ter sido evidenciada entre os respondedores e não respondedores. Até mesmo após 20 semanas de tratamento, poucos dos pacientes asmáticos apresentaram total remissão da doença. Estudos prospectivos ainda são necessários para avaliar o efeito de protocolos de longa duração.

Tabela 6.6 **Possibilidades de Novas Estratégias Imunoterapêuticas para Doenças Alérgicas Baseadas na Hipótese T_H2**
Alvo: Células T_H2 alérgeno específica
Indução de anergia de células T_H2 por peptídeos derivados de alérgenos
Redirecionamento da resposta T_H2 alérgeno-específica
Alérgeno e citocinas indutoras de T_H1
Peptídeos de alérgenos modificado mais citocinas indutoras de T_H1
Peptídeos de alérgenos incorporados em microrganismos recombinantes ou adjuvantes apropriados
Terapia gênica plasmídeo de DNA (epitopo do alérgeno)
Alérgeno conjugado com oligonucleotídeos
Alvo: desenvolvimento de células T_H2 ou produção de moléculas efetoras relacionadas a T_H2
Bloqueadores seletivos dos fatores de transcrição T_H2 (c-Maf, STAT6)
Inibidores de IL-4 (fatores solúveis de de IL-4, proteína mutante de IL-4)
Inibidores de IL-5 (anticorpo anti-IL5, inibidores da transcrição de IL-5)
Inibidores de IL-13 (receptores solúveis IL-13)
Inibidores de IgE (anticorpos anti-IgE)

Romagnani S. J. Allergy Clin Immunol. 105:399-408, 2000.

BIBLIOGRAFIA

1. Bousquet J, Lockey RF, Malling H-J. WHO Position Paper: Allergen immunotheraphy: therapeutic vaccines for allergic diseases. J Allergy Clin Immunol 53:4-42, 1998.
2. Bruun E. Control examination of the specificity of specific desensitization in asthma. Acta Allergol. 2:122, 1949.
3. Cooke RA, Barnard JH, Hebald S et al. Serologic evidence of immunity with coexisting sensitization in a type of human allergy (hayfever). J Exp Med 62:733-50, 1935.
4. Current status of allergen immunotherapy (hyposensitisation). Report of a WHO/IUIS working group. Allergy 369-79, 1989.

5. Dreborg S, Frew A. Allergen standartization and skin tests. EAACI position paper Allergy 48 suppl 14:49-82, 1993.
6. Freeman J, Noon L. Further observations on the treatment of hayfever by hypodermic inoculation of pollen vaccine. Lancet 11:814, 1911.
7. Golden DB, Meyers DA, Kagey-Sobotka A, Valentine MD, Lichtenstein LM. Clinical relevance of the venon-specific immunoglobulin G antibody level during immunotherapy. J Allergy Clin Immunol 69:489-93, 1982.
8. Greenberger PA Use of Immunotherapy for allergic disorders. Immunol Allergy Clin N Am 12 (1):1-12, 1992.
9. Huang CH, Chua KY, Hsieh KH. Allergen gene tranfer. Curr Opin Immunol 9:800-4, 1997.
10. International Consensus Report on diagnosis and management of asthma. International Asthma Management Project. Allergy 47:1-61, 1992.
11. Jardieu P. Anti-IgE therapy. Curr Opin Immunol 7:779-82, 1995.
12. Kaneko M, Swanson MC, Gleich GJ, Kita H. Allergen-specific IgG1 and IgG3 through Fc gamma RII induce eosinophil degranulation. J Clin Invest 95:2813-21, 1995.
13. Kishimoto T, Taga T, Akira S. Cytokine signal transduction. Cell 76:253-62, 1994.
14. Lord CJM, Lamb JR. Th2 cells in allergic inflammation: a target of immunotheraphy. Clin Exp Allergy 26:756-65, 1996.
15. MacGlashan DW, Bochner BS, Adelman DC et al. Down regulation of FcεR1 expression on human basophils during in vivo treatment of atopic patients with anti-IgE antibody. J Immunol 158:1438-45, 1997.
16. Malling H-J, Skov PS, Permin H, Norn S, Weeke B. Basophil histamine release and humoral changes during immunotherapy. Dissociation between basophil-bound specific IgE, serum value, and cell sensitivity. Allergy 37:187-90, 1982.
17. Malling H-J, Weeke B. Immunotherapy. Position paper of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology. Allergy 48 suppl 9-35, 1993.
18. Mosmann TR, Cherwinski H, Bond MW, Giedli MA, Coffman RL. Two types of murine T cell clone. I: definition according o profiles of lymphokine activities and secreted proteins. J Immunol 136:2348-57, 1986.
19. Noon L. Prophylactic inoculation against hay fever. Lancet 1:1572-3, 1911.
20. Pajno GB, Morabito L, Barberio G, Parmiani S. Clinical and immunologic effects of long-term sublingual immunotherapy in asthmatic children sensitized to mites: a double-blind, placebo controlled study. Allergy 55:842-9, 2000.
21. Parronchi P, Maggi E, Romagnani S. Redirecting Th2 responses in allergy. Curr Topics Microbiol Immunol 238:27-56, 1999.
22. Romagnani S. The role of lymphocytes in allergic disease. J. Allergy Clin Immunol. 105:399-408, 2000.
23. The use of standardized allergen extract. Position Statement. American Academy of Allergy, Asthma, and Immunology (AAAAI). J Allergy Clin Immunol 99:583-6, 1997.
24. Valenta R, Kraft D. Recombinant allergens for diagnosis and theraphy of allergic diseases. Curr Opin Immunol 7:571-6, 1995.
25. Vercelli D, Geha RS. Regulation of isotype switching. Curr Opin Immunol 4:794-7, 1992.

SEÇÃO 2

Alergia Respiratória

CAPÍTULO 7

Rinossinusite Alérgica: Conceito, Epidemiologia, Fisiopatologia e Diagnóstico

Angela Fomin

CONCEITO

A rinossinusite alérgica é uma inflamação tecidual que acomete o nariz e estruturas adjacentes, decorrente da exposição a alérgenos, caracterizada clinicamente por um ou mais dos seguintes sintomas: rinorréia, espirros, prurido e congestão nasal. Estes sintomas podem ser episódicos ou perenes e apresentam um caráter hereditário, sem preferência por sexo ou raça. Podem iniciar em qualquer faixa etária, com um pico de incidência na infância e adolescência.

No Brasil, a rinite perene é a forma mais comum, onde os sintomas ocorrem durante todo o ano devido à hipersensibilidade a ácaros da poeira doméstica. Quando os sintomas são episódicos, com manifestação em certos meses do ano, denomina-se rinite alérgica sazonal ou episódica e é, geralmente, relacionada à hipersensibilidade aos pólens. A rinite sazonal ocorre nos países onde as estações do ano são bem definidas e é, também, denominada febre do feno ou resfriado de verão.

EPIDEMIOLOGIA

A rinite alérgica é a doença crônica mais comum no Mundo, sendo classificada como a sexta doença crônica mais prevalente nos EUA, precedida somente pelas doenças cardíacas. Estima-se que no Brasil cerca de 20% da população seja acometida por essa doença; não há preferência por sexo ou raça e seu pico de incidência é a adolescência.

A prevalência da rinite alérgica está aumentando. Kaliner e cols. (1987) observaram uma população de estudantes norte-americanos por 23 anos e verificaram que a freqüência da rinite alérgica, assim como da asma, aumentou com a idade e a sua presença foi considerada um fator de risco para o desenvolvimento da asma.

Segundo um levantamento realizado nos EUA durante o ano de 1997, 16,5% do total de consultas em clínicas de alergologia foram relacionados à rinite alérgica. No ano de 1994 foram gastos em torno de US$1,23 bilhão com custos diretos (medicamentos e cuidados ambulatoriais) e indiretos (perda da produtividade, absenteísmo escolar e restrição da atividade diária). Portanto, o impacto econômico da rinite alérgica é outro fator, além de sua alta freqüência, que ressalta a importância desta doença e do seu tratamento adequado.

O termo rinite alérgica é a denominação mais usada para descrever a rinossinusite alérgica e será utilizado durante este capítulo.

FISIOPATOLOGIA

A rinossinusite alérgica afeta a mucosa nasal e sinusal cujas funções são importantes para a integridade do trato respiratório. As reações do nariz frente a estímulos, como os espirros, prurido, rinorréia e congestão são mecanismos utilizados para a defesa contra partículas, assim como mudanças bruscas de temperatura ou da umidade relativa do ar. O complexo nasal foi desenvolvido para modificar o ar inalado até chegar ao pulmão. Suas principais funções estão descritas na Tabela 7.1.

Tabela 7.1 Funções do Nariz
Passagem aérea
Olfato
Umidificação do ar inspirado
Aquecimento do ar
Filtração de partículas
Transporte mucociliar
Ressonância da voz
Ação imunológica local: microbicida e antiviral
Proteção das vias aéreas inferiores

Os mecanismos fisiopatológicos que ocorrem na rinossinusite alérgica são decorrentes da reação de hipersensibilidade tipo 1, mediados por IgE e incluem uma fase imediata e uma tardia.

FASE IMEDIATA

A resposta tipo imediata é a responsável pelos sintomas precoces em indivíduos sensíveis, que já tenham sido expostos ao alérgeno, e ocorre minutos após a exposição ao alérgeno. Um dos fatores mais importantes da fase imediata é a degranulação dos mastócitos. As células mastocitárias estão presentes em todo corpo humano, porém, em maior quantidade na mucosa nasal e no tecido pulmonar. Nos indivíduos sensibilizados, os mastócitos presentes nesta mucosa, apresentam IgE específico aos alérgenos em questão, ligados à superfície celular por receptores de alta afinidade (FcεRI). Após novo contato com o mesmo, ocorre a ligação do alérgeno com duas moléculas do anticorpo IgE, desencadeando a liberação de mediadores pré-formados, inflamatórios, como a histamina, proteases neutras, leucotrieno C4, prostaglandinas, citocinas e quimiocinas. A interação destes mediadores químicos com os vasos sangüíneos, glândulas mucóides e nervos, resultará nos sintomas da rinite alérgica: prurido, espirros e rinorréia. A excitação resultante dos reflexos parassimpáticos contribui, por sua vez, para a vasodilatação e hipersecreção na mucosa. A histamina é o mediador mais importante da resposta imediata na mucosa nasal. Sua liberação estimula os nervos sensoriais, e está associada com o prurido nasal, em palato e em conjuntivas. As cininas e calicreínas plasmáticas estimulam os nervos aferentes, causando a rinorréia aquosa devido à vasodilatação, edema e exsudação plasmática.

FASE TARDIA

Aproximadamente 50% dos pacientes com rinite alérgica manifestam, também, a reação tardia, acompanhada por um processo inflamatório tecidual que ocorre em quatro a seis horas

após a exposição. A liberação de mediadores pelos mastócitos na fase imediata induz a expressão de moléculas de adesão. As moléculas de adesão específicas desempenham um papel primordial na regulação da alergia respiratória crônica, destacando-se a molécula de adesão intracelular 1 (ICAM 1). A interação destes receptores com as células inflamatórias leva a uma reação local, fazendo com que as células inflamatórias migrem para os tecidos nasal, sinusal e pulmonar, contribuindo não somente para a patogênese da rinite, mas, também, para a sinusite e asma. A estimulação antigênica endotelial leva à aderência de eosinófilos, basófilos e linfócitos T circulantes à superfície endotelial. Inicia-se, então, a diapedese tanto de células endoteliais como das migratórias, para o tecido submucoso, em resposta ao estímulo quimiotático. Uma vez nos tecidos, estas células, principalmente eosinófilos, basófilos, neutrófilos e células mononucleares, interagem com estímulos adicionais, liberando seus próprios mediadores. Deste modo, há a perpetuação e o aumento da resposta inflamatória levando à congestão nasal e secreção mucosa. Apesar de ocorrerem prurido e espirros, os sintomas principais da fase tardia são a hipersecreção e a congestão.

HIPER-RESPONSIVIDADE

A inflamação crônica causada pela exposição repetida aos alérgenos diminui o limiar para outras reações. Como resultado, o indivíduo alérgico reage cada vez mais intensamente a baixas concentrações do alérgeno, a outros alérgenos que causavam reações leves e, ainda, a desencadeantes não específicos, como ar frio, fumaça de cigarro, comidas condimentadas e odores químicos ativos.

A Fig. 7.1. resume a fisiopatologia da rinite alérgica.

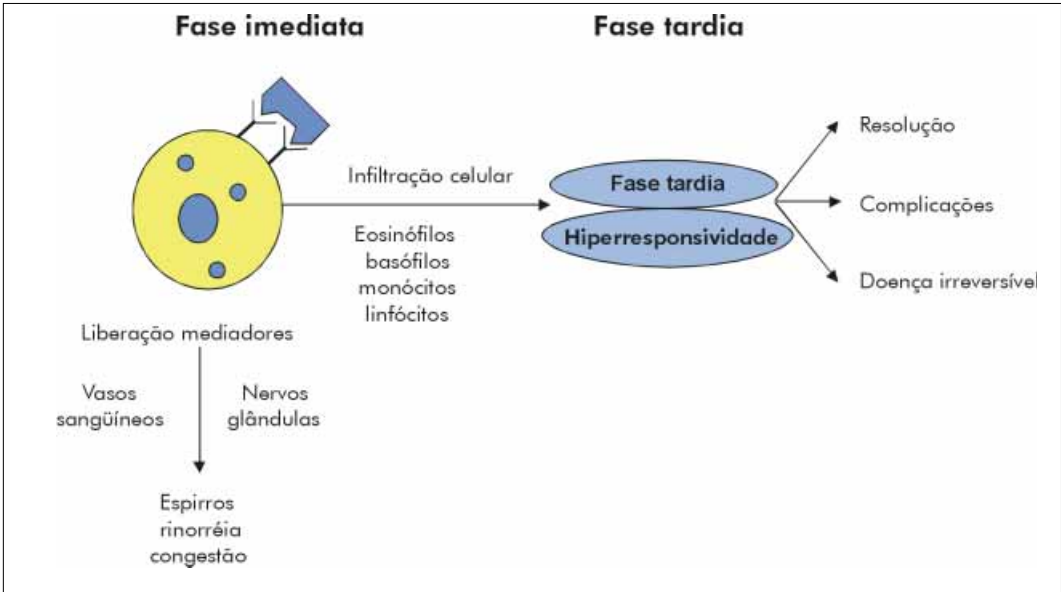



Fig. 7.1 — *Fisiopatologia da rinite alérgica.*

DIAGNÓSTICO CLÍNICO

O diagnóstico da rinite alérgica é feito através da combinação de dados obtidos durante a anamnese e exame físico, complementando-se, quando necessário, com exames específicos. Os sintomas clássicos são os espirros em salva, prurido nasal, coriza hialina e obstrução nasal. Sin-

tomas oculares também podem acompanhar o quadro, como hiperemia conjuntival, prurido e lacrimejamento. Além do prurido nasal e ocular, o paciente pode referir prurido em orofaringe e em conduto auditivo. O paciente com rinite alérgica tem por hábito coçar a ponta do nariz com a palma das mãos ou com as pontas dos dedos com movimentos tão intensos que podem deformar a ponta do nariz, formando uma prega transversal ou um sulco. O movimento é conhecido por "saudação do alérgico". Alguns pacientes com rinite apresentam somente um único sintoma, ou ainda, outros dados clínicos inicialmente não localizados no "nariz", como cefaléia, dor de garganta, secreção em retrofaringe, resfriados recorrentes, sinusite, tosse crônica, sensação de obstrução em ouvidos, hiposmia, perda do paladar, fadiga crônica e falta de concentração.

O exame físico orientado para o trato respiratório superior, pode praticamente confirmar o diagnóstico, quando associado com a história clínica, porém, a avaliação de outros órgãos acometidos por doenças alérgicas como os pulmões e a pele, é importante.

O exame do nariz é a etapa mais importante para o diagnóstico da rinite alérgica. Através da rinoscopia anterior, observa-se a coloração da mucosa nasal, que pode variar de pálida até uma coloração violácea. Os cornetos inferiores apresentam-se hipertróficos e a observação da presença de secreções pode sugerir a ocorrência de complicações. Sinais indiretos como a presença da prega transversal no dorso do nariz, citada anteriormente, pode ser a evidência de que o paciente apresenta prurido nasal. Na região infra-orbitária pode-se notar as pregas de Dennie-Morgan, assim como, o escurecimento do local devido ao prurido e à estase vascular.

Para o exame dos ouvidos é necessário o exame com um otoscópio pneumático, pois, desse modo, é possível determinar a presença de secreções e infecções no ouvido médio. Em casos mais graves e de evolução prolongada, torna-se necessário realizar a impedanciometria e/ou audiometria para avaliar a acuidade auditiva. Sinais clássicos de doença atópica como dermatite atópica, conjuntivite alérgica e asma associados com sintomas nasais facilitam o diagnóstico de rinite alérgica.

DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

O diagnóstico de rinite alérgica é essencialmente clínico, porém, em algumas situações se faz necessária a realização de exames complementares para melhor definição do quadro. Os exames complementares podem ser divididos didaticamente em testes realizados *in vivo* e *in vitro* (maiores detalhes no Capítulo 3). Apesar de inespecíficos, a dosagem de IgE total, o citológico nasal e a eosinofilia periférica ao hemograma, podem ser utilizados na tentativa de se documentar uma doença de natureza alérgica. Os testes cutâneos de leitura imediata e a provocação nasal, podem auxiliar na identificação do alérgeno responsável pela reação. A dosagem de IgE específica através do RAST (*radioallergosorbent test*) deve ser indicada quando não for possível realizar os testes cutâneos, como por exemplo, na dermatite atópica extensa. O custo do RAST é elevado e a sua sensibilidade assemelha-se à dos testes cutâneos (Tabela 7.2).

A rinomanometria tem como finalidade avaliar a patência nasal e, geralmente, é realizada em conjunto com a provocação nasal, observando-se o efeito do alérgeno nos quadros de obstrução nasal. O teste que avalia a função mucociliar pode ser realizado com sacarina ou substâncias inertes coloridas colocadas na parte anterior do nariz, observando-se seu transporte através da cavidade nasal até a nasofaringe e auxilia no diagnóstico diferencial de rinite.

O exame das secreções nasais para células inflamatórias pode ser útil como auxiliar do exame clínico. A técnica envolve a avaliação das secreções obtidas diretamente do nariz ou por meio de uma "escova" nasal e a transferência para uma lâmina, seca e fixada com Hansel. Em alérgicos ou na rinite eosinofílica não alérgica, os pacientes apresentam uma significante porcentagem de eosinófilos: de 10-100% em rinite eosinofílica não complicada. Na rinite infecciosa, os neutrófilos predominam no esfregaço (freqüentemente 80-100%). A citologia de um paciente com infecção respiratória superior viral não pode ser diferenciada de um paciente com sinusite bacteriana; as secreções inflamatórias devem ser interpretadas em conjunto com a história clínica.

Tabela 7.2 **Exames Complementares na Rinite Alérgica**
Exames Complementares Realizados In Vivo • *Prick test* ou teste de puntura • Teste intradérmico de leitura imediata • Provocação nasal e rinomanometria • Avaliação da função mucociliar
Exames Complementares In Vitro • Hemograma • IgE total • Dosagem de IgE específica • Citologia e biópsia nasais • Dosagem de mediadores inflamatórios

A rinofaringoscopia tem sido utilizada como exame complementar com a finalidade de definir melhor o diagnóstico de alterações do trato respiratório superior e suas complicações. A rinoscopia anterior tem um alcance de aproximadamente 2,5cm com uma variação de 0,5cm para o exame da cavidade nasal. Esta, por sua vez, possui uma profundidade aproximada de 9 a 11cm, considerando-se do meato à coana nasal, e somente com a retração da mucosa nasal há uma amplificação do tamanho da cavidade, permitindo melhor visualização, no entanto, ainda inadequada. A rinoscopia posterior, realizada com o abaixador de língua e o espelho de rinofaringe, necessita freqüentemente que se faça a retração do palato mole com sonda de nelaton. É um exame de difícil realização em crianças. A endoscopia nasal rígida ou flexível contribui pouco para a avaliação do paciente com rinite alérgica não complicada e não deve ser obrigatória. As indicações para a rinofaringoscopia são descritas na Tabela 7.3.

Tabela 7.3 **Indicações de Rinofaringoscopia**
Neonatos com estridor ao nascimento
Apnéia do sono
Otites de repetição
Adolescentes ou adultos jovens com rinorréia ou obstrução nasal refratária a tratamento
Suspeita de polipose nasal, malformações, corpo estranho ou tumores
Rinorréia unilateral ou serosanguinolenta
Respiração nasal com mau odor
Rouquidão e estridor persistentes
Falha do tratamento de sinusite
Adenopatia cervical
Otalgia ou surdez súbita
Desvio de septo e desproporção de válvulas nasais
Rinite não alérgica
Rinite alérgica perene com uso prolongado de corticóide

Fomin e cols., 1997.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Muitas outras doenças apresentam os sintomas nasais semelhantes aos rinossinusite alérgica, porém, de causa não alérgica e o diagnóstico diferencial torna-se importante (Fig. 7.2)

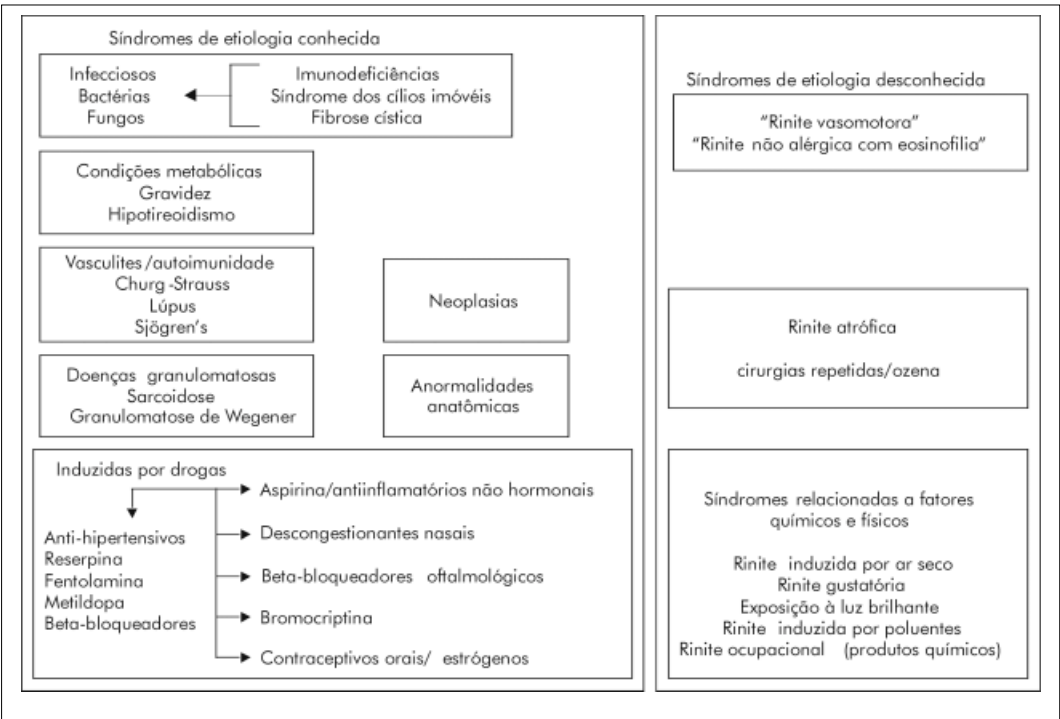



Fig. 7.2 — *Diagnóstico diferencial de rinite alérgica.*

A primeira observação a ser feita é quanto ao tempo de evolução do quadro, ou seja, se é uma manifestação clínica aguda ou crônica.

A **rinite aguda** é, geralmente, associada com infecções agudas do trato respiratório alto e seus sintomas incluem rinorréia, obstrução nasal e, às vezes, febre. A **rinite viral** é acompanhada de coriza hialina e com a evolução, ocorre um edema da mucosa nasal e, conseqüentemente, uma obstrução dos óstios de drenagem dos seios da face causando dor facial. Os vírus mais comumente envolvidos são os rinovírus, vírus sincicial respiratório, parainfluenza, influenza e adenovírus e, se não houver complicações, essa condição é autolimitada. A **rinite bacteriana** pode ser primária ou decorrente de uma rinossinusite aguda viral. Os sintomas são obstrução nasal, coriza purulenta, formação de crostas no vestíbulo nasal, dor facial e, algumas vezes, febre. As bactérias mais comumente envolvidas são o *Streptococcus pneumoniae*, o S*treptococcus* beta hemolítico do grupo A e o *Haemophylus influenzae.* Em pacientes imunocomprometidos, agentes oportunistas como micobactérias, fungos e outros podem ser os responsáveis pelo processo infeccioso. Em crianças com quadro de rinorréia purulenta, fétida ou até mesmo sanguinolenta, seja unilateral ou bilateral, deve ser pesquisada. a presença de corpo estranho. Nem sempre o diagnóstico diferencial entre infecção ativa e alergia é feito pela história clínica e, nestes casos, a realização de um *swab* nasal pode auxiliar no diagnóstico. Traumas nasais também simulam quadros de rinite alérgica aguda e não devem ser esquecidos.

O termo **rinite vasomotora** tem sido utilizado para descrever pacientes que apresentam sintomas de rinite perene, desencadeados por situações como mudanças de temperatura ou umidade relativa do ar, por odores como perfumes ou álcool, por exposição à luz brilhante ou

por comida quente ou condimentada. Mullarkey e cols. (1980) denominaram este quadro como **rinite física**. Acredita-se que os espirros e a coriza que sucedem à exposição da luz, sejam devido a um reflexo oculonasal. Mullarkey defende, ainda, o termo "rinite gustatória" para descrever a rinite desencadeada por ingestão de alimentos condimentados ou quentes. Não há um processo inflamatório na mucosa nasal e, portanto, com isso não há uma boa resposta ao uso de corticosteróide tópico. Esta condição é muito comum, de natureza colinérgica, tratada com drogas anticolinérgicas, observando-se uma boa resposta.

Em 1981, Jacobs e cols., descreveram 52 pacientes com sintomas perenes de espirro, rinorréia hialina profusa e prurido nasal. Estes sintomas apresentavam um curso perene, porém, com picos de períodos sintomáticos, observando-se uma notável eosinofilia ao *swab* nasal; não apresentavam história alérgica ou teste cutâneo positivo ou níveis elevados de IgE. Este quadro foi denominado de **rinite eosinofílica não alérgica**, e representa em torno de 10% das rinites não alérgicas; sua causa é desconhecida e responde bem ao tratamento com corticosteróide tópico.

Tabela 7.4
Diagnóstico Diferencial da Rinite Alérgica

	Idade de início	*Desencadeante*	*Sintomas e sinais*	*Citologia nasal*
Alérgica eosinofílica	Infância	Definidos: ácaros, pólens, animais	Prurido nasal, espirros, rinorréia clara, perene ou episódica	Eosinófilos ± Basófilos ± Neutrófilos
Não alérgica eosinofílica	Adulto	Sensível à aspirina	Obstrução grave, anosmia, pólipos, perene	Eosinófilos ± Basófilos ± Neutrófilos
Neutrofílica	Qualquer idade	Infecção ou irritantes (fumo)	Secreções purulentas, tosse noturna, geralmente no outono e inverno intracelulares	Neutrófilos, freqüentemente com bactérias
Vasomotora	Adulto, raro em crianças	Pode ser hormonal	Congestão, rinorréia mínima, apresentação variável	Geralmente não característica

Fonte: modificada de Virant, 2000.

A **rinite atrófica** também é chamada de rinite "seca". Ocorre, principalmente, em pacientes idosos, com queixa de congestão nasal e mau odor constante no nariz (ozena) decorrente de uma atrofia progressiva da mucosa nasal e do tecido ósseo dos cornetos. Há a produção de crostas espessas que, contaminadas, são responsáveis pelo mau odor, detectando-se metaplasia escamosa na superfície do epitélio. Geralmente, os pacientes se queixam de cefaléia e sinusite crônica, decorrente da infecção por uma bactéria, *Klebsiella ozaenae* ou por outras bactérias. A rinite atrófica pode ser secundária a fatores como infecção granulomatosa crônica do nariz, sinusites crônicas, cirurgias nasais, traumas, tabagismo e irradiação local. Estes pacientes apresentam uma resposta pobre aos medicamentos disponíveis.

A rinite não alérgica com polipose nasal e sem hipersensibilidade à aspirina ou a antiinflamatórios não hormonais é um quadro recentemente descrito e apresenta-se por obstrução nasal e doença sinusal crônica. Embora se observe boa resposta ao corticosteróide tópico, o tratamento cirúrgico pode ser oferecido para o alívio desses pacientes.

As **doenças sistêmicas** podem causar sintomas nasais, e merecem destaque as doenças endocrinológicas. O aumento da secreção nasal na presença de um hipotireoidismo, já foi

relatado por vários autores. Em 1997, Gupta e cols. avaliaram 66 pacientes com hipotireoidismo idiopático e a obstrução nasal foi observada em 64% dos pacientes, palidez de mucosa nasal em 41% e queixas como rinorréia abundante e "resfriados" freqüentes em 55% dos estudados. Por outro lado, alguns dados sugerem uma baixa incidência de hipotireoidismo em pacientes com rinite não alérgica. Não há dados evidenciando a melhora clínica dos sintomas de rinite com a reposição hormonal.

A isquemia e a uremia diabética podem causar rinite, e, às vezes, perfuração nasal. A gravidez, o uso de contraceptivos orais ou de estrógenos conjugados também estão associados a um quadro de obstrução nasal e/ou de hipersecreção.

Medicamentos podem levar a sintomas nasais de congestão e/ou rinorréia e as drogas anti-hipertensivas são as mais comuns. A aspirina e os agentes antiinflamatórios não hormonais podem causar rinorréia. No caso da aspirina, a rinorréia pode surgir isolada ou fazer parte de um complexo que envolve rinossinusite hiperplástica, polipose nasal e asma. Drogas de uso ilegal, principalmente a cocaína, devem ser consideradas uma causa importante de rinite e a irritação nasal e edema, podendo produzir o quadro de rinite antes da ocorrência da perfuração septal.

A rinite granulomatosa é decorrente de doenças sistêmicas imunológicas, como: granulomatose de Wegener, sarcoidose, policondrite e a rinoescleromatose. Infecções como tuberculose, sífilis, lepra, esporotricose, blastomicose, histoplasmose e coccidioidomicose também podem causar lesões nasais granulomatosas, geralmente ulcerativas, com formações crostosas que podem obstruir a cavidade nasal ou levar a um sangramento.

Outras doenças que devem ser lembradas são a fibrose cística e a síndrome dos cílios imóveis que podem causar rinite infecciosa crônica associada com sinusite. Apesar de relativamente raros, os tumores benignos e os malignos também devem ser citados pois podem causar sintomas de rinite.

DOENÇAS ASSOCIADAS

A **rinite alérgica** está, freqüentemente, associada com a otite média, sinusite e asma e tem um papel importante na fisiopatologia destas doenças. A combinação dos efeitos dos mediadores e da inflamação das vias aéreas superiores provavelmente contribui para uma disfunção tubária e obstrução do complexo óstio meatal, que aumenta o risco de otite média e sinusite, respectivamente. Ainda, nas vias aéreas inferiores, o prejuízo das funções nasais e o tônus colinérgico aumentado podem ocorrer.

OTITE MÉDIA

A rinite alérgica parece afetar o ouvido médio induzindo inflamação que causa obstrução da tuba nasofaringeana. Inicialmente, este efeito é unidirecional: o ar e as secreções do ouvido médio são capazes de drenar da tuba, enquanto a pressão do ar ambiente não se equilibra com o ouvido médio. Isto causa um acúmulo de fluido e pressões negativas no ouvido médio e otite média. Este gradiente de pressão com pressões nasofaríngeas relativamente maiores, aumenta o risco de refluxo, aspiração ou insuflação de secreções contaminadas para o ouvido médio. Esta situação culmina com a ruptura da membrana timpânica se não tratada em tempo. Estudos clínicos confirmam a associação deste quadros.

SINUSITE

A alergia em pacientes com sinusite foi evidenciada por vários estudos, com uma freqüência variável de 30-80%. Quando adultos com sinusite crônica bilateral foram avaliados, a ocorrência de alergia foi maior (80%).

Por outro lado, a sinusite em pacientes com alergia, considerando-se a história clínica, exames radiológicos e os testes cutâneos, foi observada em 25-70%. Uma combinação de estudos *in vitro* e *in vivo* sugere que os eosinófilos formam uma forte ligação fisiopatológica entre rinite alérgica e sinusite. Os produtos inflamatórios de eosinófilos, incluindo a proteína básica principal, induzem o edema tissular e o prejuízo do clareamento mucociliar. Estas alterações comprometem a drenagem do óstio sinusal e a troca de gases, criando um ambiente propício para o crescimento bacteriano.

ASMA

A rinite alérgica é observada em cerca de 80% dos pacientes com asma e, por sua vez, a asma ocorre em 15% dos pacientes com rinite alérgica. Dois mecanismos foram descritos para que a rinite alérgica inicie ou cause exacerbação da asma: a perda da função nasal e o reflexo nasobrônquico.

A respiração bucal, em decorrência da obstrução nasal observada na rinite alérgica, leva à perda da filtração do ar e à exposição dos pulmões a alérgenos, poluentes e outros irritantes, que podem induzir ao broncoespasmo e potencializar a responsividade das vias aéreas inferiores. Ainda, a falta de aquecimento do ar inspirado, aumenta a chance deste ar frio alcançar os pulmões, à semelhança da asma por exercício.

Kaufman e Wright, há 30 anos, encontraram evidência de um reflexo nasobrônquico mediado pelos nervos eferentes vagais e trigeminal. Esta relação foi também demonstrada pela provocação nasal com histamina ou alérgeno causando efeito em toda a árvore brônquica. A evidência clínica para este reflexo foi obtida em vários estudos, mostrando que o uso de corticosteróides nasais pode modular a doença de vias aéreas inferiores.

BIBLIOGRAFIA

1. Baiocchi Jr G, Cruz AA, Reis EAPR, Mello Jr JF, Bernard LAG, et al. Definição, classificação e epidemiologia das rinites. Rev Bras Alergia Imunopatol 18:168-170, 1995.
2. Baranuik JN, Meltzer EO, Spector SL. Impact of allergy rhinitis and related airway disorders. J Respir Dis 17(suppl 8):S11-23, 1996.
3. Corbo GM, Foresi A, Bonfitto P et al. Measurement of nasal mucociliary clearance. Arch Dis Child 64:546-50, 1989.
4. Dax EM. Drug dependence inthe differential diagnosis of allergic respiratory disease. Ann Allergy 64:261-3, 1990.
5. Djukanovic R, Wilson SJ, Howart PH. Pathology of rhinitis and bronchial asthma. Clin Exp Allergy 26(Suppl.3):44-51, 1994.
6. Druce HM. Allergic and non allergic rhinitis. In: Middleton EJR, Reed CE, Ellis EF, Adkinson NF Jr, Yungiver JW, Busse WW, eds Allergy: principles and practice, 4th ed. Mosby, St Louis: p. 1433, 1993.
7. Fomin ABF, Fomin De, Pinto JA, Grumach AS. Indicações de rinofaringoscopia em alergia. Rev Bras Alerg Imunopatol, 20(5):169-172, 1997.
8. Gomez E. Corrado OJ, Baldwin DL, Swanton AR, Davies RJ. Direct in vivo evidence for mast cells degranulation during allergen-induced reactions in man. J Allergy Clin Immunol 78:637-45, 1986.
9. Gupta OP, Bhatia MS, Agarwal MS et al. Nasal, pharyngeal, and laryngeal manifestations of hypothyroidism, Ear Nose Throat J 56(9):349-56, 1977.
10. Hemming H. Viral respiratory diseases in children: classification, etiology, epidemiology and risk factors. J Pediatr 124:S13-16, 1994.
11. Incaudo GA, Schatz M. Rhinosinusitis associated with endocrine conditions: hypothyroidism and pregnancy. IN Schatz M, Zeiger RS, Settipane GA, editors: Nasal manifestations of systemic diseases. Providence, Oceanside, 1991.

12. Jackson GG. O resfriado comum. Doença respiratória por rinovírus. Faringe, laringite, crupe e bronquite por vírus. Doença respiratória por vírus sincicial respiratório. In Wyngaarden JB; Smith LRJr. Tratado de Medicina Interna/Russel Lafayette Cecil. Rio de Janeiro, Interamericana, pp. 1650-6, 1984.
13. Jacobs RL, Freedman PM, Boswell RN. Non allergic rhinitis with eosinophilia (NARES syndrome): clinical and immunological presentation.J Allergy Clin Immunol 67:253-262, 1981.
14. Kaliner M, Eggleston PA, Mathews KP. Rhinitis and asthma. JAMA 258:2851-73, 1987.
15. Komisar A. Nasal obstruction due to benign and malignant neoplasms, Otolaryngol Clin North Am 22:351-365, 1989.
16. Levine H. Functional endoscopic sinus surgery: evaluation, surgery and follw-up of 250 patients, Laryngoscope 100:79-84, 1990.
17. Malone DC, Lawson KA A cost of illness study of allergic rhinitis in the United States. J Allergy Clin Immunol 99:22-7, 1997.
18. Masuda S. Quantitative histochemistry- of mucus-secreting cells in human nasal mucosa. Pract otol (Kyoto) 83:1855-63, 1990.
19. Mathews KP, Holgate ST, Weeke B. Allergy diagnosis in vitro. In Mygind N, Weeke B, editors: Allergic and vasomotor rhinitis: clinical aspects, Munksgaard Copenhagen, 1985.
20. Mullarkey MF, Hills JS, Webb DR: Allergic and nonallergic rhinitis: their characterization with attention to the meaning of nasal eosinophilia,J Allergy Clin Immunol 65:122-126, 1980.
21. Naclerio RM, Proud D, Peters S, Sobotka AK, Lichtenstein L, Norman P. The role of inflammatory mediators in allergic rhinitis. Ear Nose Throat J 65:206-12, 1986.
22. Naclerio RM. Allergic rhinitis N Engl J Med 325:860-9, 1991.
23. Schumacher MJ. Rhinomanometry, J Allergy Clin Immunol 83:711, 1989.
24. Settipane GA, Klein DE: Nonallergic rhinitis: demography of eosinophils, nasal smear, blood total eosinophil counts, and IgE levels, Allergy Proc 6:363, 1985.
25. Smith JM. Epidemiology and natural history of asthma, allergic rhinitis and atopic dermatitis (eczema). In Middleton E, editor. Allergy: principles and practice. St Louis: Mosby, pp. 891-929, 1988.
26. Storms W, Meltzer EO, Nathan RA, Selner JC. The economic impact of allergic rhinitis. J Allergy Clin Immunol 99:S820-4, 1997.
27. Togias A, Naclerio RM, Proud D et al. Studies on allergy and nonallergy nasal inflammation. J Allergy Clin Immunol 81:782-90, 1988.
28. Virant FS Allergic rhinitis immunol allergy. Clin N Am 20(2):265-282, 2000.
29. Weller PF. The immunobiology of eosinophis. N Engl J Med., 342:1110-18, 1991.
30. Zohar Y, Talmi YP, Strauss M et al. Ozaena revisited. J Otolaryngol 19:345, 1990.

CAPÍTULO

Rinossinusite Alérgica

Tratamento

Inês Cristina Camelo Nunes
Dirceu Solé

INTRODUÇÃO

O principal objetivo do tratamento da rinite é restaurar a função nasal, visando manter a integridade funcional de toda a via aérea. Deve sempre ser adequado à intensidade, freqüência e duração dos sintomas e, também, à idade do paciente, à presença de complicações e a outros tratamentos instituídos anteriormente.

Assim, o atual tratamento da rinite alérgica baseia-se em três pontos fundamentais: o controle ambiental, o tratamento farmacológico e a imunoterapia específica.

CONTROLE AMBIENTAL

Medidas de controle ambiental, com relação aos aeroalérgenos e irritantes inespecíficos, devem sempre ser aplicadas, até mesmo quando sua eficácia não for completa, uma vez que podem melhorar o estado de paciente e reduzir a necessidade de tratamento farmacológico. Evitar ou, pelo menos, controlar a exposição a esses fatores pode reduzir os sintomas e, a longo prazo, diminuir a inflamação das vias aéreas (vide Capítulo 2).

Nesse sentido, existem várias providências que podem ser tomadas, com especial atenção ao quarto de dormir e dentre elas destacam-se:

a) Forrar colchões, travesseiros e edredons com capas impermeáveis aos ácaros;
b) Aspirar cuidadosamente o colchão, o travesseiro e o assoalho do quarto, semanalmente (utilizar aspirador com filtro apropriado);
c) Remover travesseiros de penas ou paina, cobertores de lã e edredons de plumas, substituindo-os pelos de tecido sintético e lavando-os semanalmente a 60°C;
d) Evitar tapetes, carpetes, e cortinas. Dar preferência a pisos laváveis e cortinas tipo persiana ou material que possa ser limpo com pano úmido;
e) Limpar semanalmente, com pano úmido, todas as superfícies do quarto (incluir as sanefas onde se prendem as cortinas, o peitoril das janelas e a parte de cima dos armários);
f) Evitar objetos que acumulem poeira (bichos de pelúcia, caixas, malas, estantes de livros, almofadões etc.);
g) Evitar mofo e umidade. Solução de ácido fênico 3% a 5% pode ser aplicada nos locais mofados, até a resolução definitiva da causa da umidade;

h) Evitar animais de pêlo. Caso não seja possível, eles devem ser banhados pelo menos uma vez por semana e não devem, de forma alguma, permanecer no dormitório;
i) Evitar o uso de talcos, perfumes, desinfetantes e produtos de limpeza com odor forte. Não usar inseticidas em *spray*, nem do tipo espiral;
j) Proibir o tabagismo no interior do domicílio.

TRATAMENTO FARMACOLÓGICO

A farmacoterapia continua sendo a principal arma no manejo da rinite alérgica, após falha no estabelecimento de um controle ambiental adequado ou quando este se revela insuficiente na redução e controle da sintomatologia. Sempre que possível, deve ser instituída profilaticamente, ou seja, iniciada previamente ao aparecimento dos sintomas.

Fazem parte do arsenal farmacológico para o tratamento da rinite: os anti-histamínicos (anti-H_1), os vasoconstritores, os anticolinérgicos, as cromonas, os corticosteróides e as soluções salinas.

ANTI-HISTAMÍNICOS (ANTI-H_1)

A histamina é um importante mediador liberado por mastócitos e basófilos nas doenças alérgicas (vide Capítulo 1). Os anti-histamínicos anti-H_1 são antagonistas competitivos da histamina e seu efeito terapêutico, na rinite alérgica, baseia-se no bloqueio de receptores H_1 localizados na vasculatura e terminações nervosas nasais.

Na prática, podem ser utilizados tanto para o alívio dos sintomas agudos intermitentes, como no tratamento prolongado da rinite perene. São particularmente úteis no controle dos espirros, do prurido e da coriza, não tendo atuação sobre a obstrução nasal. A escolha de determinado anti-histamínico deve ser sempre individualizada, baseada nas necessidades de cada paciente e na experiência clínica do médico assistente.

Os anti-histamínicos são classificados, de acordo com sua estrutura química, em seis grupos: alquilaminas, etanolaminas, etilenodiaminas, fenotiazinas, piperazinas e piperidinas. Drogas pertencentes a um mesmo grupo podem variar bastante quanto à sua potência anti-histamínica e seus efeitos colaterais.

No que diz respeito à sua atividade sobre o sistema nervoso central, os anti-histamínicos são classificados em “clássicos” ou de primeira geração e “não clássicos” ou de segunda geração. Os “clássicos” apresentam estrutura química mais simples, sendo bastante lipossolúveis e, portanto, capazes de atravessar a barreira hematoencefálica ligando-se a receptores H_1 em SNC, causando sedação. Alguns dos anti-histamínicos “clássicos” disponíveis são: ciproheptadina, clemastina, dexclorfeniramina, hidroxizina, e prometazina, entre outros (Tabela 8.1).

Os anti-histamínicos “não clássicos”, por sua vez, têm estrutura química mais complexa, são pouco lipossolúveis e dificilmente atravessam a barreira hematoencefálica, praticamente não causando sedação. Além disso, têm meia-vida mais longa o que permite sua administração a intervalos de 12 ou 24 horas. Estudos realizados com esses anti-histamínicos demonstram ainda, que o uso por tempo prolongado não ocasiona diminuição da sua eficácia ou a indução de tolerância.

Essa nova geração inclui o astemizol, a cetirizina, a ebastina, a epinastina, a fexofenadina, a loratadina, a mequitazina e a terfenadina, disponíveis para uso oral (Tabela 8.2).

Para uso tópico, existem a azelastina e a levocabastina, que apresentam importante ação local bloqueando o prurido, os espirros e a coriza, atuando pouco sobre a obstrução nasal (Tabela 8.3.).

O astemizol e a terfenadina podem ocasionar efeitos adversos cardíacos (*torsades de pointes*, arritmias, prolongamento do intervalo QTc), quando administrados em doses além das reco-

Tabela 8.1
Principais Anti-Histamínicos "Clássicos"

Droga	Apresentação	Posologia: Crianças	Posologia: Adultos e Crianças maiores de 12 anos
Cipro-heptadina	Elixir: 2mg/5ml Comprimidos: 4mg	*2 a 6 anos* 2mg cada 8 horas máximo 8mg/dia *6 a 12 anos* 4mg cada 8 horas máximo 16mg/dia	4mg cada 8 horas
Clemastina	Xarope: 0,05mg/ml Comprimidos: 1mg	*Menores de 1 ano* 2,5ml cada 12h *1 a 3 anos* 2,5ml a 5ml cada 12h *3 a 6 anos* 5ml cada 12 horas *6 a 12 anos* 7,5ml cada 12 horas	20ml ou 1 comprimido cada 12 horas
Dexclorfeniramina	Xarope: 2mg/5ml Comprimidos: 2mg Drágeas: 6mg	*2 a 6 anos* 1,25ml ou ¼ comp. Cada 8h máximo 3mg/dia *6 a 12 anos* 2,5ml ou ½ comp. cada 12h máximo 6mg/dia	5ml ou 1 comprimido cada 8h máximo 12mg/dia
Hidroxizina	Formulado em Xarope, Cápsulas ou Comprimidos	*até 6 anos* 50mg/dia *maiores de 6 anos* até 100mg/dia	Até 150mg/dia
Prometazina	Xarope: 5mg/5ml Comprimidos: 25mg Ampolas: 25mg/ml	0,5mg/kg à noite	25mg a 75mg/dia

Fonte: Dicionário de Especialidades Farmacêuticas 1999/2000 (vide Anexo I).

mendadas ou em associação com drogas que utilizam a mesma via de metabolização hepática como é o caso dos antifúngicos do grupo dos azólicos (p. ex.: fluconazole, itraconazole e miconazole) e de alguns macrolídeos (p.ex.: eritromicina e claritromicina).

É importante ressaltar que muitos anti-histamínicos são capazes ainda de, *in vitro,* reduzir a liberação de mediadores pelos mastócitos e basófilos e alguns apresentam, também *in vitro,* a capacidade de reduzir a migração de eosinófilos. Tais ações não estão relacionadas com o bloqueio dos receptores H_1 e parecem ser o resultado de um efeito direto da concentração do fármaco. Não existem evidências de que essas ações sejam clinicamente relevantes nas doses utilizadas para o tratamento da rinite. Terfenadina, astemizol, loratadina, cetirizina, azelastina, cetotifeno, clorfeniramina, difenidramina, azatadina e epinastina são alguns exemplos de anti-histamínicos que manifestam esse tipo de ação.

DESCONGESTIONANTES

Os descongestionantes nasais possuem propriedades agonistas alfa-adrenérgicas, reduzindo o bloqueio nasal, porém, não têm qualquer atuação sobre a coriza, os espirros e o prurido. Podem ser administrados topicamente, em gotas ou *spray* nasal (p. ex.: nafazolina e oximetazolina) ou por via oral (efedrina, pseudoefedrina, fenilpropanolamina).

Tabela 8.2
Anti-histamínicos "Não Clássicos" de Uso Sistêmico

		Posologia	
Droga	*Apresentação*	*Crianças*	*Adultos e Crianças maiores de 12 anos*
Astemizol	Xarope: 1mg/ml Susp.: 1mg/ml Compr.: 10mg	*1 a 6 anos* 1mg/5kg/dia *6 a 12 anos* ½ comprimido/dia	até 10mg/dia
Cetirizina	Gotas: 10mg/ml Solução: 1mg/ml Comprimidos: 10mg	*2 a 6 anos* 2,5mg cada 12h *6 a 12 anos* 5mg cada 12 horas	10mg/dia
Ebastina	Xarope: 1mg/ml Comprimidos: 10mg	*2 a 6 anos* 2,5ml/dia *6 a 12 anos* 5ml/dia	10mg/dia
Epinastina	Comprimidos 10mg e 20mg	______	10mg a 20mg/dia
Fexofenadina	Cápsulas: 60mg Comprimidos: 120mg e 180mg	______	60mg cada 12h ou 120mg/dia
Loratadina	Solução: 1mg/ml Comprimidos: 10mg	*2 a 12 anos* (< 30kg): 5mg/dia *2 a 12 anos* (> 30kg) 10mg/dia	10mg/dia
Terfenadina*	Susp.: 30mg/5ml Comprimidos:60mg e 120mg	*maiores de 3 anos* 1mg/kg/dose cada 12h	até 120mg/dia

**Excluído do comércio.*
Fonte: Dicionário de Especialidades Farmacêuticas 1999/2000 (vide Anexo I).

Tabela 8.3
Anti-histamínicos "Não Clássicos" de Uso Tópico

		Posologia	
Droga	*Apresentação*	*Crianças*	*Adultos*
Azelastina	*Spray* nasal 1mg/ml	*maiores de 6 anos* 1 jato/narina cada 12 horas	1 jato/narina cada 12 horas
Levocabastina	*Spray* nasal 0,54mg/ml	*maiores de 6 anos* 1 jato/narina cada 12 horas	2 jatos/narina cada 12 horas

Fonte: Dicionário de Especialidades Farmacêuticas 1999/2000 (vide Anexo I).

Os de uso tópico não devem ser ministrados por tempo superior a cinco dias, pois, pode ocorrer a congestão por efeito rebote, após o uso prolongado, e ser seguida por rinite medicamentosa ou atrófica. Em lactentes e crianças pequenas, os derivados imidazólicos podem ser absorvidos ocasionando depressão do SNC, coma e hipotermia. Em crianças maiores podem ser utilizados para facilitar o sono durante as exacerbações da rinite e para permitir a introdução dos corticosteróides tópicos. Já os descongestionantes orais, mesmo quando utilizados por tempo prolongado, não ocasionam efeito rebote.

Em nosso meio, só estão disponíveis os descongestionantes em associação aos anti-histamínicos anti-H_1 (Tabela 8.4). Na população pediátrica, devem ser utilizados com cautela, orientando-se os pais a reduzirem a dosagem ou mesmo suspenderem a droga frente à presença de efeitos colaterais indesejáveis, tais como, hipotermia, sedação e sonolência.

Tabela 8.4
Principais Associações de Anti-Histamínicos e Descongestionantes

Droga	*Apresentação*	*Posologia*	
		Crianças	*Adultos e Crianças maiores de 12 anos*
Azatadina Pseudo-efedrina	Drágeas: 1mg azatadina e 120mg pseudoefedrina	—	1 drágea cada 12 horas
	Xarope cada 5ml 0,5mg azatadina 30mg pseudoefedrina	*1 a 6 anos* 2,5ml cada 12h *6 a 12 anos* 5ml cada 12h	10ml a 20ml cada 12 horas
Bromofeniramina Fenilefrina Fenilpropanolamina*	Drágeas 12mg bromofeniramina + 15mg fenilefrina + 15mg fenilpropanolamina	—	1 drágea cada 12 horas
	Comprimidos 4mg bromofeniramina + 5mg fenilefrina + 5mg fenilpropanolamina	—	1 comprimido cada 8 horas
	Elixir cada 5ml 4mg bromofeniramina 5mg fenilefrina 5mg fenilpropanolamina	*6 a 12 anos* 5ml a 10ml	5ml cada 8 horas cada 8 horas
	Gotas cada 1ml: 2 mg bromofeniramina 2,5mg fenilefrina 2,5mg fenilpropanolamina	*2 a 6 anos* 2 gotas/kg cada 8h	—
Loratadina Pseudoefedrina	Drágeas 5mg loratadina 120mg pseudoefedrina	—	1 drágea cada 12 horas
	Xarope cada 1ml 1mg loratadina	*6 a 12 anos* (< 30kg) 12mg pseudoefedrina *6 a 12 anos* (> 30kg) 5ml cada 12h	2,5ml cada 12h 5ml cada 12h

Fonte: Dicionário de Especialidades Farmacêuticas 1999/2000 (*vide Anexo I*).
**Retirado do comércio.*

De maneira geral, estas medicações devem ser utilizadas como tratamento sintomático adicional, nos pacientes com obstrução grave, não excluindo a necessidade de tratamentos mais específicos.

ANTICOLINÉRGICOS

Os anticolinérgicos são drogas capazes de inibir os receptores colinérgicos muscarínicos. Tais receptores têm importância na produção da secreção nasal, mas têm pouco ou nenhum

papel no controle vascular e não agem sobre as terminações nervosas sensitivas. Assim, os anticolinérgicos podem ser úteis no controle da coriza aquosa, porém, não atuam de forma alguma sobre a obstrução nasal, os espirros e o prurido. Disponível em nosso meio, para uso tópico nasal, existe o brometo de ipratrópio. Pode ser utilizado a partir dos 12 anos de idade, na dosagem de 40μg/narina (dois jatos), três vezes ao dia. A exemplo do que ocorre com os vasoconstritores, os anticolinérgicos tópicos devem ser utilizados como tratamento sintomático adicional, nos casos mais resistentes.

CROMONAS

O cromoglicato dissódico e o nedocromil sódico são drogas antiinflamatórias, capazes de estabilizar, *in vitro*, a membrana de mastócitos, inibindo, assim, a liberação de histamina por essas células. São capazes, ainda, de inibir a quimiotaxia de eosinófilos e neutrófilos para o sítio da inflamação, promovendo uma *down regulation* na resposta de hipersensibilidade tipo I. Seus efeitos são melhores quando administrados previamente à exposição ao alérgeno.

Disponível no Brasil, para uso tópico nasal, só existe o cromoglicato dissódico, que apresenta eficácia relativa em quadros leves a moderados de rinite alérgica, aliviando o prurido, a coriza e os espirros, sem atuar de forma importante sobre a obstrução nasal. Trata-se de uma droga bastante segura, praticamente destituída de efeitos colaterais, o que torna possível seu uso já na lactância. Apresenta, contudo, como grande desvantagem, a necessidade de várias aplicações ao dia para se manter o efeito desejado o que implica, quase sempre, em baixa adesão ao tratamento. Tem sido recomendado o uso da solução nasal de cromoglicato dissódico a 2% ou 4%, nas doses de 2 gotas/narina ou, 1 a 2 jatos/narina, a cada 4 ou 6 horas.

CORTICOSTERÓIDES

Os sintomas da rinite alérgica são decorrentes do acúmulo e ativação de células inflamatórias, com liberação de mediadores químicos, resultando no processo inflamatório. Os corticosteróides, sendo potentes antiinflamatórios, assumem importante papel no tratamento da rinite, mostrando-se eficazes em reduzir: a infiltração de células inflamatórias; principalmente o número de mastócitos e eosinófilos presentes na mucosa nasal; a hiper-reatividade e a permeabilidade vascular e a liberação de mediadores pelos mastócitos. Podem ser administrados topicamente, ou por via sistêmica (oral ou parenteral).

Tópicos

Os modernos corticosteróides, para uso tópico nasal, se caracterizam por apresentar elevado índice terapêutico, o que faz com que um maior efeito local seja obtido às custas de mínimos efeitos sistêmicos. Podem ser empregados por tempo prolongado, ao contrário do que se observa com os descongestionantes tópicos. Diminuem a intensidade de todos os sintomas, inclusive da obstrução nasal e seu efeito terapêutico máximo é observado a partir da segunda semana de utilização.

Naqueles casos que cursam com importante edema da mucosa, vale a pena considerar o uso concomitante de outros fármacos, principalmente, das associações anti-histamínico-vasoconstritor oral, ou ainda, por no máximo cinco dias, de vasoconstritor tópico. Tais associações, por diminuírem a congestão nasal, facilitam o sono e evitam o abandono do tratamento.

Disponíveis em nosso mercado, em aerossóis direcionados por gás freon ou em atomizadores com bombas mecânicas em soluções aquosas, existem a beclometasona, a budesonida, a fluticasona, a mometasona e a triancinolona (Tabela 8.5).

Embora os corticosteróides tópicos sejam eficazes e seguros, após o uso prolongado podem ocorrer efeitos colaterais locais (mais freqüentes nas apresentações em aerossol) que incluem: irritação, sangramento, espirros, ressecamento, ardência, formação de crostas e, muito

Tabela 8.5 Corticosteróides de Uso Tópico		
Droga	*Apresentação*	*Posologia*
Beclometasona	Spray 50μg/jato	Crianças de 6 a 12 anos 1 a 2 jatos/narina cada 12 horas Crianças >12 anos e Adultos 2 jatos/narina cada 6, 8 ou 12h
	Spray aquoso 50μg/jato	Crianças > 6 anos e Adultos 2 jatos/narina cada 12 horas
Budesonida	Spray: 50mg/jato Spray aquoso 50μg/jato e 100mg/jato	Crianças >6 anos e Adultos 1 jato/narina cada 12 horas ou 2 jatos/narina uma vez ao dia
Fluticasona	Spray aquoso 50μg/jato	Crianças >12 anos e Adultos 2 jatos/narina uma vez ao dia
Mometasona	Spray aquoso 50μg/jato	Crianças >12 anos e Adultos 2 jatos/narina uma vez ao dia
Triancinolona	Spray aquoso 55μg/jato	Crianças de 4 a 12 anos 1 jato/narina uma vez ao dia Crianças >12 anos e Adultos 2 jatos/narina uma vez ao dia

Fonte: Dicionário de Especialidades Farmacêuticas 1999/2000 (*vide Anexo I*).

raramente, perfuração septal. A absorção sistêmica, nas doses recomendadas, é mínima, com evidências de supressão do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, em raríssimos casos. Uma vez atingido o controle sintomático, recomenda-se reduzir a dosagem do corticosteróide tópico e retornar aos estágios iniciais do tratamento.

Sistêmicos

Ciclos curtos de corticosteróides, de uso oral, podem ser utilizados em casos graves e urgentes, ou ainda, na presença de sinusite crônica ou de exacerbações intensas da rinite, sempre com precaução e desde que não haja contra-indicações absolutas. Sempre que possível, deve-se utilizar, concomitantemente, outro medicamento para o controle dos sintomas, possibilitando, assim, o uso de doses mais reduzidas do esteróide e a manutenção do controle sintomático após cessarem seus efeitos.

Assim, quando necessário, os corticosteróides mais indicados são os de meia-vida intermediária, tais como: prednisona (0,14mg a 2mg/kg/dia); prednisolona (1mg a 2mg/kg/dia); metilprednisolona (1mg/kg/dia) e deflazacort (0,22mg a 1,65mg/kg/dia). Na impossibilidade do uso desses compostos pode-se optar, ainda, pela betametasona (0,017mg a 0,25mg/kg/dia) ou pela dexametasona (0,5mg a 1,5mg/kg/dia). Sempre se deve dar preferência ao esquema em dose única, pela manhã, no máximo de cinco a sete dias.

De maneira geral, não se deve estimular o emprego das apresentações de depósito para uso parenteral, pois, embora eficazes, podem acarretar efeitos colaterais graves e de difícil reversão, além de suprimirem a função da córtex adrenal por longos períodos de tempo.

Soluções Salinas

A higiene nasal é fundamental no tratamento da rinite alérgica e deve ser sempre incentivada. As soluções salinas, aplicadas várias vezes ao dia, têm a capacidade de debridar o muco, aliviar a irritação tecidual e umedecer as membranas ressecadas sendo, portanto, eficazes em diminuir a congestão nasal, melhorando a função mucociliar e o olfato.

IMUNOTERAPIA ESPECÍFICA

A imunoterapia consiste na manipulação do sistema imunológico do indivíduo, com intuito de modificar sua resposta (imunomodulação). No que diz respeito às doenças alérgicas, vem sendo utilizada como recurso terapêutico para controle e redução dos sintomas há cerca de 90 anos.

Atualmente, está bem estabelecido o papel da imunoterapia específica em promover uma série de alterações imunológicas que permitem o bloqueio de diversos fatores participantes dos mecanismos fisiopatológicos responsáveis pelas alergias das vias aéreas (Tabela 8.6).

Tabela 8.6 Principais Alterações Imunológicas Decorrentes da Imunoterapia
Diminuição da liberação de histamina pelos leucócitos, após estímulo alergênico.
Diminuição da resposta linfoproliferativa ao alérgeno.
Estimulação da atividade supressora da célula T.
Produção de linfócitos T-CD8+ alérgeno-específicos.
Diminuição do recrutamento de linfócitos T-CD4+.
Diminuição do recrutamento e ativação de eosinófilos.
Aumento na produção de interferon-gama.
Declínio gradual dos níveis de IgE alérgeno-específica.
Elevação dos níveis de IgG e IgG1, após 3 meses.
Elevação gradual dos níveis de IgG4 alérgeno-específica, após 12 meses.
Mudança no padrão de secreção de citocinas (T_H2 para T_H1).
Diminuição na expressão de CD23 e aumento na expressão de CD25.
Atenuação das respostas imediata e tardia da reação alérgica.

Modificado de Weber, 1997.

Em linhas gerais, consiste na aplicação (via subcutânea) de doses crescentes do alérgeno especificamente implicado na sintomatologia. Para tanto, deve-se utilizar extratos alergênicos padronizados e técnica de administração adequada. É importante ressaltar, também, a necessidade de indicação e supervisão por médico especialista, capaz de orientar e tratar as intercorrências que possam ocorrer.

Na rinite alérgica, pode ser realizada nos casos perenes ou sazonais, nos quais, o alérgeno desencadeador dos sintomas esteja bem determinado e o controle ambiental rigoroso e o tratamento farmacológico apropriado não ofereçam resultados satisfatórios. As Tabelas 8.7 e 8.8 resumem as principais indicações e contra-indicações da imunoterapia específica.

Existe eficácia comprovada, através da redução dos sintomas diários e das reações à provocação nasal, com o emprego de extratos alergênicos com pólens de gramíneas e com ácaros como o *D. pteronyssinus*. Já a utilização de extratos alergênicos não definidos (p. ex.: os de fungos), tem eficácia duvidosa, devendo ficar restrita a estudos controlados, com fins de pesquisa.

Atualmente, a decisão em se introduzir a imunoterapia específica, para o tratamento da rinite alérgica, precisa basear-se, não somente nas indicações e contra-indicações já citadas como, também, na análise custo, risco *vs* benefício e preferência do paciente (vide Capítulo 6).

Tabela 8.7 Indicações para o Uso de Imunoterapia
1. Evidência de doença mediada pela IgE, na qual os alérgenos sejam os principais agentes desencadeantes.
2. Falha ou insucesso em se estabelecer um controle ambiental adequado.
3. Insucesso da terapêutica medicamentosa ou presença de efeitos colaterais intoleráveis, durante o uso das medicações.
4. Limitado espectro de sensibilidade a alérgenos.
5. Possibilidade de adesão ao tratamento.

Modificado de Santos & Castro, 1997.

Tabela 8.8 Contra-Indicações para o Uso de Imunoterapia
Absolutas
Coexistência de doença auto-imune grave;
Doenças malignas atuais;
Enfermidades psíquicas graves;
Uso de beta-bloqueadores ou outros bloqueadores adrenérgicos;
Patologias que contra-indiquem o uso de adrenalina;
Patologias em que não exista evidência de mecanismo mediado por IgE;
Não disponibilidade de extratos alergênicos de qualidade.
Relativas
Crianças com menos de 5 anos de idade;
Não deverá ser iniciada na gravidez. Caso a gravidez ocorra na vigência da imunoterapia e o tratamento esteja sendo bem tolerado, não é necessário interrompê-lo;
Asma grave não controlada;
Dermatite atópica grave.

Modificado de Santos & Castro, 1997.

Encaminhamento ao Especialista

Pacientes que não apresentem boa evolução, frente às medidas de controle ambiental e ao tratamento farmacológico instituídos, deverão ser encaminhados ao especialista. O alergista poderá avaliar a necessidade de tratamentos mais intensos ou específicos (p. ex.: imunoterapia).

TRATAMENTO FARMACOLÓGICO DA SINUSITE

A sinusite é uma complicação comum da rinite alérgica. A obstrução nasal e a inflamação, observadas na rinite alérgica, podem alterar o *clearance* mucociliar, levando à retenção de secreções mucopurulentas nas cavidades sinusais. Na verdade, como a mucosa das cavidades nasossinusais pode ser considerada um revestimento único e contínuo, todo o processo inflamatório que acomete a mucosa das cavidades nasais leva a alguma alteração da mucosa sinusal, gerando um quadro genericamente denominado de sinusite.

Em crianças, existem evidências da presença de rinite alérgica em cerca de 36% a 60% dos pacientes com sinusite crônica. Assim, o tratamento adequado da rinite alérgica pode levar a uma redução significante na freqüência de sinusite nesses pacientes.

Como foi visto anteriormente, o tratamento da rinite compreende o controle ambiental, o tratamento farmacológico e a imunoterapia específica. Na presença de infecção bacteriana sinusal torna-se imprescindível o uso de antibioticoterapia.

Em complemento aos antibióticos, outras opções terapêuticas têm sido adotadas para o tratamento da sinusite, tais como: descongestionantes, corticosteróides, anti-histamínicos, soluções salinas e umidificação.

ANTIBIÓTICOS

A variedade de microrganismos envolvidos na sinusite, o grau de resistência aos agentes microbianos e o fenômeno de "proteção" das beta-lactamases aos antibióticos, constituem desafios no tratamento da sinusite aguda e crônica.

SINUSITE AGUDA

Em crianças, os principais microrganismos responsáveis por quadros de sinusites agudas são o *Streptococcus pneumoniae,* o *Haemophilus influenzae* e a *Moraxella catarrhalis.* Mais de 60% dos pneumococos podem ser relativamente resistentes à penicilina, enquanto 10% a 30% dos *H. influenzae* e 90% das *M. catarrhalis* são beta-lactamase positivos.

O tratamento antibiótico é de fundamental importância, ainda que a cura espontânea seja estimada em 40% dos casos. Além disso, a terapêutica antimicrobiana é benéfica e eficaz na prevenção de complicações sépticas.

O tempo de tratamento recomendado é de, no mínimo, dez a 14 dias, podendo ser prolongado por até um mês (caso haja somente melhora parcial dos sintomas), até a erradicação da infecção. Recomenda-se, ainda, reavaliar o paciente em 72 horas e, caso não se observe nenhuma melhora ou se houver deterioração do quadro clínico, considerar a possibilidade de mudança do agente antimicrobiano.

Os antibióticos mais comumente empregados no tratamento da sinusite aguda são: a amoxacilina (associada ou não ao ácido clavulânico), as cefalosporinas, os macrolídeos e o sulfametoxazol-trimetoprim.

A amoxacilina é utilizada com freqüência no tratamento da sinusite. Apesar de ser segura e apresentar baixo custo, a resistência crescente do *H. influenzae* e da *M. catarrhalis* a esta droga aumenta o risco de fracasso terapêutico. Esse aspecto negativo é superado pela adição do ácido clavulânico que tem a capacidade de inibir as betalactamases. Assim, a combinação de amoxacilina-ácido clavulânico mostra-se eficaz contra a maioria dos *H. influenzae*, das *M. catarrhalis* e dos *S. aureus* produtores de beta-lactamase, bem como contra muitas bactérias anaeróbias. Os principais efeitos colaterais dessa associação são dor abdominal, náuseas e diarréia.

As cefalosporinas de primeira geração não possuem ação efetiva contra *H. influenzae* e contra algumas cepas de *S. pneumoniae.* As cefalosporinas de segunda geração mais recentes (cefuroxima, cefprozil e proxetil-cefpodoxima) são eficazes devido à sua atividade anti-*H influenzae* e anti-*Moraxella sp* penicilina-resistentes e anti-*S. pneumoniae* moderadamente resistentes à penicilina. A axetil-cefuroxima, uma das mais modernas cefalosporinas de segunda geração, possui o mais amplo espectro de ação entre os agentes de sua classe. É a droga mais eficaz contra o *H. influenzae* produtor de betalactamase e contra o *S. pneumoniae* moderadamente resistente à penicilina. O cefaclor perdeu grande parte de sua eficácia contra patógenos Gram-negativos e é menos eficaz que outras cefalosporinas de segunda geração, contra os *S. pneumoniae* penicilina-resistentes.

As cefalosporinas de terceira geração (cefixima) são mais eficazes contra o *H. influenzae* e a *M. catarrhalis* penicilina-resistentes, mas são pouco úteis contra o *S. pneumoniae* resistente

à penicilina. As cefalosporinas de terceira geração, de uso parenteral, (cefotaxima e ceftriaxona) são eficazes contra o *H. influenzae* e *M. catarrhalis* produtores de betalactamase e contra mais de 95% das cepas de *S. pneumoniae*, moderadamente resistentes à penicilina.

O sulfametoxazol-trimetoprim perdeu sua ação contra todos os principais patógenos, incluindo o *Streptococcus* beta-hemolítico do grupo A.

A eritromicina é inativa contra o *H. influenzae* e contra algumas cepas de *Streptococcus* beta-hemolítico do grupo A. Além disso, é comum a existência de resistência cruzada do *S. pneumoniae* a todos os macrolídeos. A azitromicina possui melhor ação contra patógenos gram-negativos (*H. influenzae* e *M. catarrhalis*), enquanto que a claritromicina é mais eficaz que a eritromicina, contra microrganismos gram-positivos. A clindamicina tem boa atuação contra patógenos aeróbios gram-positivos, incluindo o *S. pneumoniae* penicilina-resistente, contudo não é eficaz contra patógenos aeróbios gram-negativos.

A vancomicina, um glicopeptídeo, é eficaz contra *S. pneumoniae* penicilina-resistentes e *S. aureus* meticilina-resistentes, não atuando contra *H. influenzae* e *M. catarrhalis*.

Sinusite Crônica

Os antibióticos utilizados no tratamento da sinusite crônica, em crianças, devem ser eficazes contra os microrganismos mais implicados na sinusite aguda (*S. pneumoniae, H. influenzae* e *M. catarrhalis*), o *S. aureus* e os anaeróbios.

Vários patógenos anaeróbios, encontrados na mucosa inflamada das cavidades paranasais, como *Bacteroides fragilis* e mais da metade das cepas de *Prevotella sp* e *Fusobacterium sp* são resistentes à penicilina. Alguns dos aeróbios isolados (*S. aureus* e *H. influenzae*) são também betalactamase positivos e recentes estudos retrospectivos ilustram a superioridade da terapia contra bactérias produtoras de betalactamase aeróbias e anaeróbias, na sinusite crônica.

Assim, os agentes antimicrobianos utilizados no tratamento da sinusite crônica devem ser ativos contra essas bactérias produtoras de betalactamase aeróbias e anaeróbias. Como exemplos citamos: clindamicina, cloranfenicol, a combinação de metronidazol com um macrolídeo ou de uma penicilina (amoxacilina) com um inibidor da betalactamase (ácido clavulânico).

Caso estejam presentes microrganismos gram-negativos, como a *P. aeruginosa*, deve ser adicionada terapia parenteral com aminoglicosídeos, ou cefalosporinas de quarta geração (cefepima).

A duração do tratamento deve ser de, no mínimo, 21 dias e pode se estender por até seis semanas.

Em contraste com o que se observa na sinusite aguda, que geralmente é efetivamente tratada com antibióticos, muitos médicos acreditam que a drenagem cirúrgica deva ser o principal tratamento da sinusite crônica.

O bloqueio do sistema fisiológico de drenagem das cavidades paranasais parece ser o principal fator no desenvolvimento de sinusite crônica e a correção desta obstrução contribui para a resolução da infecção e prevenção de recorrências. O uso de terapia antimicrobiana, sem a drenagem cirúrgica do material purulento, pode não erradicar o processo infeccioso, já que a mucosa sinusal, cronicamente inflamada e com a irrigação sangüínea prejudicada, não é o meio ideal de difusão do antibiótico para o tecido infectado.

Além disso, a redução do pH e da pressão de oxigênio dentro da cavidade paranasal inflamada, pode interferir com a atividade dos antimicrobianos levando à persistência da bactéria, apesar dos altos níveis de concentração da droga.

DESCONGESTIONANTES

Os descongestionantes são capazes de aumentar a permeabilidade do óstio, reduzindo o edema e a congestão dos cornetos nasais, e diminuem o processo inflamatório do complexo óstio-meatal, facilitando a drenagem sinusal. Não existem estudos controlados que comprovem a eficácia dos descongestionantes sistêmicos e tópicos, no tratamento da sinusite. Assim, o uso destas drogas é baseado somente na experiência clínica, com intuito de reduzir o edema causado pela alergia.

No tratamento da sinusite aguda, os descongestionantes tópicos podem ser utilizados por, no máximo, três a cinco dias, induzindo uma rápida vasoconstrição. Quando a congestão associada durar mais do que cinco dias, descongestionantes orais podem ser empregados.

Na sinusite crônica, quando a terapia for necessária por mais de cinco dias, podem ser utilizados os descongestionantes orais, durante toda a antibioticoterapia. É importante lembrar que, em nosso meio, os descongestionantes para uso oral só existem em associação com anti-histamínicos H_1.

CORTICOSTERÓIDES

A necessidade de administração de corticosteróides tópicos nasais, em sinusite aguda, é rara. Por outro lado, o uso destas medicações pode ser muito útil no tratamento das agudizações da sinusite crônica e na rinossinusite alérgica.

O emprego de corticosteróides está baseado em sua potente ação antiinflamatória que os torna capazes, dentre outros efeitos, de inibir o afluxo de células inflamatórias, em todas as fases da reação alérgica. Assim, o objetivo desta terapia é diminuir o componente inflamatório na sinusite, melhorando o edema e a obstrução do complexo óstio-meatal. O uso de corticosteróides na sinusite implica em vários benefícios para o óstio sinusal, envolvendo os mecanismos de: drenagem, bloqueio, *clearance* mucociliar, filtro nasal ao fluxo aéreo, redução do edema dos cornetos, da obstrução nasal e do número de células inflamatórias no nariz.

Como visto anteriormente, os agentes tópicos nasais incluem a beclometasona, o budesonide, a fluticasona, a mometasona e a triancinolona. Podem ser utilizados por longos períodos, o início de sua ação é tardio e a melhora clínica pode levar até duas semanas. Devem ser sempre empregados em conjunto com a antibioticoterapia.

Os corticosteróides sistêmicos raramente serão necessários para o tratamento da sinusite aguda e da rinite alérgica. Contudo, ciclos curtos (no máximo cinco a sete dias de preferência em dose única, pela manhã) de corticosteróides orais podem ser utilizados na presença de exacerbações graves e intensas da sinusite crônica.

ANTI-HISTAMÍNICOS (ANTI-H_1)

Em geral, não é aconselhável tratar a sinusite bacteriana com anti-histamínicos já que, tais agentes podem ocasionar espessamento e ressecamento das secreções, levando à formação de crostas e bloqueio do complexo óstio-meatal. Contudo, na presença de rinite alérgica subjacente, os anti-histamínicos podem reduzir a rinorréia aquosa, os espirros, o prurido nasal e a descarga pós-nasal. Como descrito anteriormente, existem duas classes de anti-histamínicos: os "clássicos" ou de primeira geração e, mais recentemente sintetizados, os "não clássicos" ou de segunda geração que causam menos ressecamento e menos sedação.

SOLUÇÕES SALINAS

A irrigação nasal com solução salina é um método de relativo baixo custo, simples e eficaz. Pode ser realizada no próprio domicílio dissolvendo-se uma colher das de chá, cheia de sal

(cerca de 3g) em água morna (250ml), com ou sem bicarbonato de sódio (0,5g). A solução é colocada num borrifador ou seringa para lavagem nasal. Jatos de soro (dois por vez) devem ser inalados três vezes ao dia.

O benefício observado com esse método, tanto na sinusite aguda, quanto na crônica, resulta mais da remoção da secreção espessa, pus e crostas do que da fluidificação do muco nasal.

UMIDIFICAÇÃO

A inalação de ar úmido e a ingestão freqüente de líquidos são medidas simples e úteis na prevenção e limpeza de secreções espessas. A inalação pode ser realizada com nebulizadores a frio ou quente ou utilizando-se o vapor do banho quente.

ENCAMINHAMENTO AO ESPECIALISTA

Deverão ser encaminhados ao especialista os pacientes com quadros crônicos, que não apresentem boa resposta à terapêutica empregada, e aqueles com episódios recorrentes de sinusite (superior a três por ano). Somente o otorrinolaringologista tem condições de proceder medidas mais específicas (p. ex.: endoscopia nasal, punção antral) que, muitas vezes, são necessárias nesses casos.

BIBLIOGRAFIA

1. Aun WT, Camelo-Nunes IC, Aun VV. Anti-histamínicos. In: Castro FFM, ed. Rinite Alérgica: modernas abordagens para uma clássica questão. São Paulo: Lemos Editorial, pp. 95-107, 1997.
2. Brook I, Thompson DH, Frazier EH. Microbiology and management of chronic maxillary sinusitis. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 120:1317-20, 1994.
3. Brook I, Yocum P. Management of chronic sinusitis in children. J Laryngol Otol 109:1159-62, 1995.
4. Brook I. Microbiology and management of sinusitis. J Laryngol 25:249-50, 1996.
5. Carenfelt C, Eneroth CM, Lundberg C, Wretlind B. Evaluation of the antibiotic effect of treatment of maxillary sinusitis. Scand J Infect Dis 7:259-64, 1975.
6. Castro APBM, Castro FFM. Bulário de medicamentos e tabelas práticas. In: Castro FFM, ed. Rinite Alérgica: modernas abordagens para uma clássica questão. São Paulo: Lemos Editorial, pp. 263-81, 1997.
7. Dykewicz MS, Fineman S, Skoner DP. Diagnosis and management of rhinitis: parameter documents of the Joint Task Force on practice parameters in allergy, asthma and immunology. Ann Allergy Asthma Immunol 81:463-518, 1998.
8. Fernandes MFM, Bernd LAG, Reis EAPR, Cruz FAA, Mello Jr. JF, Baiocchi Jr. G et al. Rinite alérgica: imunoterapia. Rev Bras Alerg Imunopatol 18:189, 1995.
9. Galvão CES, Mion O, Mello Jr. JF, Castro FFM. Tratamento da rinite alérgica. In: Castro FFM & Castro ML, eds. Corticosteróides nas alergias respiratórias. São Paulo: Vivali, pp. 63-76, 1999.
10. Kaliner MA, Osguthorpe JD, Fireman P, Anon J, Georgitis J, Davis ML et al. Sinusitis: bench to bedside. Current findings, future directions. J Allergy Clin Immunol 99:S829-48, 1997.
11. Kobayashi RH, Kiechel F, Kobayashi ALD, Mellion MB. Topical nasal sprays: treatment of allergic rhinitis. Am Fam Physician 50:151-7, 1994.
12. Meltzer EO, Orgel HA, Backhaus JW. Intranasal flunisolide spray as an adjunct to oral antibiotic therapy for sinusitis. J Allergy Clin Immunol 92:812-23, 1993.
13. Meltzer EO. An overview of current pharmacotherapy in perennial rhinitis. J Allergy Clin Immunol 95:1097-110, 1995.
14. Nóbrega FJ, Nóbrega M. Hormônios. In: Nóbrega FJ, Nóbrega M eds. Medicamentos habitualmente usados em pediatria. 10ª ed. São Paulo: Nestlé-Nutrição Infantil, pp. 110-3, 1999.
15. Oliveira CAA, Solé D, Carlini D, Weckx LLM. Rinites na infância. Rev Bras Otorrinolaringol 64:5-16, 1998.
16. Orden B, Perez Trallero E, Montes M, Martinez R. Erytromycin resistance of Streptococcus pyogenes in Madrid. Pediatr Infect Dis J 17:470-3, 1998.

17. Otten FWA, Grote JJ. Treatment of chronic maxillary sinusitis in children. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 15:269-78, 1988.
18. Perry CM, Brogden RN. Cefuroxime axetil: a review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy. Drugs 5:125-58, 1996.
19. Pichichero ME. Resitant respiratory pathogens and extended-spectrum antibiotics. Am Fam Physician 52:1739-46, 1995.
20. Poole MD. Pediatric endoscopic sinus surgery: the conservative view. Ear Nose Throat J 73:221-7, 1994.
21. Rachelefsky GS. Pharmacologic management of allergic rhinitis. J Allergy Clin Immunol 101:S367-9, 1998.
22. Reis EAPR, Cruz FAA, Mello Jr. JF, Baiocchi Jr. G, Bernd LAG, Emerson MF et al. Rev Bras Alerg Imunopatol 18:184-6, 1995.
23. Sanders CV, Aldridge KE. Current antimicrobial therapy of anaerobic infections. Eur J Clin Microbiol 11:999-1011, 1992.
24. Santos MA, Castro FFM. Imunoterapia específica. In: Castro FFM, ed. Rinite Alérgica: modernas abordagens para uma clássica questão. São Paulo: Lemos Editorial, pp. 145-54, 1997.
25. Sennes LU, Sanchez TG. Doenças associadas e complicações da rinite alérgica. In: Castro FFM, ed. Rinite Alérgica: modernas abordagens para uma clássica questão. São Paulo: Lemos Editorial pp. 235-50, 1997.
26. Slavin R. Complications of allergic rhinitis: implications for sinusitis and asthma. J Allergy Clin Immunol 101:S357-60, 1998.
27. Smith LJ. Diagnosis and treatment of allergic rhinitis. Nurse Practicioner 20:58-66, 1995.
28. Solé D, Oliveira CAA, Giannico R, Naspitz CK. Brometo de ipratrópio intranasal em crianças com rinite alérgica perene. Rev Paul Ped 10:87-90, 1992.
29. Spector SL, Bernstein L, Li JT, Berger WE, Kaliner MA, Schuller DE et al. Parameters for the diagnosis and management of sinusitis — IV: complete guidelines and references. J Allergy Clin Immunol 102:S117-44, 1998.
30. Spector SL. Overview of comorbid associations of allergic rhinitis. J Allergy Clin Immunol 99:S773-80, 1997.
31. Stafford CT. The clinician's view of sinusitis. Otolaryngol Head Neck Surg 103:870-4, 1990.
32. Sydnor A Jr., Gwaltney JM Jr., Cocchetto DM, Schelel WM. Comparative evaluation of cefuroxime axetil and cefaclor for therapy of acute bacterial sinusitis. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 115:1430-3, 1989.
33. Thornsberry C, Ogilvie P, Kahn J, Mauriz Y. Surveillance of antimicrobial resistance in *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis* in the United States in 1996-1997 respiratory season. Diagn Microbiol Infect Dis 29:249-57, 1997.
34. Wald ER, Chiponis D, Leclesma-Medina J. Comparative effectiveness of amoxicillin and amoxicillin-clavulanate potassium in acute paranasal sinus infection in children: a double blind, placebo-controlled trial. Pediatrics 77:795-800, 1998.
35. Weber RW. Immunotherapy with allergens. JAMA 278:1881-7, 1997.
36. Wilhelm MP. Vancomycin. Mayo Clin Proc 66:1165-70, 1991.
37. Wright DN, Huang SW. Current treatment of allergic rhinitis and sinusitis. J Florida M A 83:389-93, 1996.

CAPÍTULO

Lactente Com Sibilância

Cleyde Myriam Aversa Nakaie
Maria Helena Bussamra
Tatiana Rozov

INTRODUÇÃO

A incidência da síndrome do lactente com sibilância é difícil de ser estabelecida. Wright e col. relataram que 20% de todas as crianças apresentam pelo menos um episódio de chiado no primeiro ano de vida e mais de 40% apresentarão um quadro de sibilância nos primeiros três anos de vida.

Os fatores que determinam a instalação, a evolução e o prognóstico não estão bem delimitados, porém, certamente envolvem a imunocompetência do hospedeiro, os fatores de risco, os fatores predisponentes, a patogenicidade dos agentes agressores, o diagnóstico imediato e específico e a conduta terapêutica.

CONCEITO

A síndrome do lactente chiador pode ser definida como a presença de sibilância contínua por um mês ou três episódios de chiado em um período de dois meses, em crianças menores de dois anos de idade.

A sibilância é um sinal clínico inespecífico que traduz a passagem do fluxo turbulento de ar através de vias aéreas estreitadas ou parcialmente obstruídas, desencadeando vibrações nas paredes brônquicas. Pode estar presente em diversas doenças como sinal isolado ou associado a outros sintomas e pode estar vinculada diretamente à etiologia do processo ou ser uma conseqüência secundária. Na avaliação da síndrome do lactente chiador, encontra-se mais de um fator etiológico em grande porcentagem dos casos.

HISTÓRIA NATURAL

Na fase inicial da síndrome do lactente chiador, as duas situações observadas com maior freqüência são o aparecimento precoce, desde o nascimento, de sintomas recorrentes ou persistentes ou o início abrupto de um quadro de sibilância associado a um episódio de infecção respiratória aguda nos primeiros meses de vida.

Martinez e cols. (*Tucson Children's Respiratory Study*) estudaram 1.246 crianças, desde o nascimento até seis anos de idade e observaram que cerca de metade dos pacientes jamais apresentou sintomas respiratórios. Dentre as crianças que evoluíram sintomaticamente, 20%

apresentaram sibilância apenas nos primeiros anos de vida, geralmente associada a episódios de infecção viral. Esse grupo apresentou uma freqüência maior de mães fumantes e se caracterizou pela alteração precoce na função pulmonar. A existência de uma condição basal de obstrução ao fluxo aéreo provavelmente constituiu um fator predisponente para o surgimento de sibilância. Um segundo grupo de pacientes com sibilância (20%) manteve a sintomatologia até os seis anos de idade e apresentou como características: mães asmáticas, espirometria alterada e dosagem sérica de IgE elevada aos nove meses e aos seis anos.

Frente ao diagnóstico de síndrome do lactente chiador, sabe-se que um grupo de crianças poderá se tornar assintomática com o passar dos anos, enquanto que os sintomas poderão persistir nos pacientes que apresentarem doença de base, história familiar ou pessoal de atopia.

FATORES PREDISPONENTES

TABAGISMO PASSIVO

A exposição à fumaça de cigarro comprovadamente influencia a evolução dos sintomas respiratórios, aumentando em quatro vezes o risco de bronquiolite e, em três vezes, o risco para qualquer doença respiratória, além de predispor à instalação do comprometimento pulmonar em idade precoce.

O hábito de fumar durante a gravidez afeta a formação das vias respiratórias intra-útero. A associação entre fumo materno e chiado precoce transitório no lactente pode ser mediada, pelo menos em parte, pela ação do fumo no desenvolvimento pulmonar fetal, resultando em diminuição do calibre das vias aéreas, menor função pulmonar ao nascimento e hiper-reatividade das vias aéreas nas primeiras dez semanas de vida.

O fato de a mãe ser fumante está relacionado à maior incidência de chiado nos lactentes e, inclusive, em indivíduos não atópicos e em crianças menores de seis anos de idade (*odds ratio* 1,72).

A presença de outros fumantes no domicílio do paciente também se correlaciona a um risco maior de sintomas respiratórios precoces e persistentes (*odds ratio* 1,4), entretanto, tem menor importância do que a mãe fumante, em parte devido ao tempo mais prolongado que a mãe dispensa aos filhos e com eles convive (vide Capítulo 5).

IDADE E SEXO

A maior ocorrência de sibilância em menores de dois anos de idade se deve principalmente à imaturidade do sistema imunológico e ao menor calibre das vias aéreas. Existe predomínio no sexo masculino devido à maior incidência de infecções virais, diferenças na função pulmonar e no tamanho das vias respiratórias.

FATORES SOCIOECONÔMICOS

Lactentes provenientes de famílias de nível socioeconômico menos favorecido apresentam maior risco quanto à síndrome do bebê chiador, provavelmente devido às condições ambientais e de vida, ao grande número de pessoas na família e ao número de pessoas por dormitório e por leito. Quando a família tem vários filhos e o paciente é um dos mais novos ou quando o paciente freqüenta creche, o risco de infecções virais e de bronquiolite é maior, pois aumentam as possibilidades de as crianças importarem vírus das escolas e creches. Por tais motivos, a época em que o lactente começa a freqüentar a creche pode ser o início de uma história de doença respiratória com sibilância que pode evoluir de forma recorrente ou persistente.

ATOPIA

A dificuldade no diagnóstico de atopia em crianças muito jovens, prejudica os estudos que procuram determinar a sua correlação com o chiado de etiologia viral. Segundo os estudos realizados, parece improvável que a atopia afete de modo importante a sibilância de origem viral, pois o risco de desenvolver chiado no primeiro ano de vida é inversamente relacionado à concentração de IgE no cordão. Por outro lado, alguns estudos recentes demonstraram que infecções virais precoces podem ter um papel protetor contra o desenvolvimento de atopia.

ALEITAMENTO

O aleitamento ao seio materno confere um certo grau de proteção contra infecções respiratórias, principalmente em relação ao vírus respiratório sincicial (VRS) e à gravidade da doença, mais do que a respeito da sua prevenção. Em bebês amamentados ao seio, encontram-se níveis séricos maiores de interferon-alfa, o que parece estar associado à supressão da resposta linfoproliferativa ao VRS e à menor gravidade dos quadros infecciosos. O colostro também apresenta atividade neutralizante contra o VRS, devido principalmente à IgA secretora (vide Capítulo 5).

POLUIÇÃO

Diversos estudos avaliaram o efeito dos poluentes atmosféricos, comparando as flutuações de suas medidas com as taxas de atendimento de pacientes por pneumopatias em locais de emergência e hospitais. Esses estudos demonstraram que as flutuações nas concentrações dos poluentes do ar podem desencadear quadros respiratórios em indivíduos suscetíveis ou interagir de modo complexo, entre si e com outros fatores, aumentando a hiper-responsividade de vias aéreas às infecções virais ou aos desencadeantes alérgicos.

Buchdahl e cols., estudando os efeitos das concentrações de poluentes atmosféricos, observaram que a incidência de chiado é maior no outono e inverno. Esses autores encontraram uma associação logarítmica linear positiva entre a incidência de episódios agudos de chiado em crianças e concentrações crescentes de dióxido de enxofre, enquanto que o dióxido de nitrogênio não apresentou correlação significativa. Entretanto, o achado mais importante foi a relação não linear, em formato de **U**, entre a incidência estudada e as concentrações atmosféricas de ozônio no mesmo dia. A menor incidência correspondeu a uma concentração média de $40\mu g/m^3$ e o efeito se manteve mesmo após correção para temperatura, estação do ano e velocidade do vento e concentração de outros poluentes, sugerindo que existe uma concentração protetora ótima de ozônio atmosférico. Em baixas concentrações de ozônio, outros fatores como os infecciosos e os alérgicos podem estar mais atuantes e ter maior importância na determinação dos quadros de sibilância. Recentemente relataram-se evidências de que o macrófago alveolar humano infectado pelo vírus respiratório sincicial pode apresentar uma resposta inflamatória atenuada após a exposição a concentrações críticas de ozônio.

Em resumo, esse estudo verificou que concentrações de ozônio acima e abaixo de um valor crítico correlacionam-se com maior incidência de quadros de sibilância.

INFECÇÃO VIRAL

Existe uma associação importante entre as infecções virais e o chiado em lactentes. Todos os vírus respiratórios têm sido correlacionados com o aparecimento de episódios de chiado, mas os mais freqüentemente implicados são o rinovírus (RV), o vírus respiratório sincicial (VRS) e o parainfluenza.

Os processos respiratórios virais podem originar crises de sibilância pelo aumento da responsividade brônquica e pela alteração na função pulmonar e inflamação das vias aéreas.

Hiper-responsividade

As infecções respiratórias virais podem induzir uma hiper-responsividade brônquica inclusive em indivíduos sadios. Se existir uma condição que predispõe à hiper-reatividade ou hiper-responsividade, a infecção viral pode exacerbá-la e agravar o processo obstrutivo.

A hiper-responsividade brônquica é conseqüência de agressão direta do vírus ao epitélio respiratório através de diferentes mecanismos, como, por exemplo, permeabilidade aumentada aos antígenos, alterações nas propriedades viscoelásticas do muco de revestimento, alteração da osmolaridade do fluido epitelial e exposição e sensibilização das terminações sensoriais colinérgicas que normalmente são protegidas pelo epitélio.

O aumento da responsividade das vias aéreas, devido à ação dos agentes virais, pode persistir por seis a sete semanas, dependendo da reestruturação e normalização do epitélio lesado. Por outro lado, as alterações na função pulmonar podem demorar meses para regredir.

Função Pulmonar

Busse e cols., estudando adultos normais com infecções respiratórias virais, demonstraram que, em tais processos, pode ocorrer obstrução de pequenas vias aéreas, sem alteração nas grandes vias respiratórias e sem repercussão clínica, mas com alteração funcional que pode persistir por mais de oito semanas.

Stark e cols. estudaram a função pulmonar de lactentes hospitalizados com bronquiolite aguda e de lactentes com infecções agudas de vias aéreas superiores e demonstraram as seguintes alterações: aumento da resistência inspiratória e expiratória, aumento dos volumes torácicos e fluxos baixos. Nos pacientes com bronquiolite, algumas alterações continuaram por mais de um ano, enquanto que nos pacientes com IVAS, a função pulmonar se normalizou aproximadamente em um mês. Provavelmente, os vírus respiratórios podem alterar temporariamente a função pulmonar, mas, geralmente de modo subclínico. Entretanto, se a função já estiver previamente comprometida como pode acontecer nos casos de pacientes predispostos à sibilância, o agravo poderá ser mais importante.

As alterações na função pulmonar em episódios virais podem ser devidas, em parte, á diminuição da função β-adrenérgica. Em asmáticos, os granulócitos respondem menos à estimulação β-adrenérgica do que em indivíduos normais, e essa resposta é ainda menor em exacerbações induzidas por quadros virais. Semelhanças estruturais entre os receptores de superfície para alguns vírus e os receptores β-adrenérgicos podem explicar a interação entre os vírus respiratórios e a função β-adrenérgica.

As lesões do epitélio das vias aéreas de origem viral podem levar à broncoconstrição, aumentando a concentração da *substância P* (neuropeptídeo que contribui para o tônus neuromotor), ao diminuir a ação enzimática da *encefalinase*, responsável pela degradação da *substância P*.

Inflamação das Vias Aéreas

O terceiro mecanismo pelo qual as infecções virais determinam os quadros de sibilância é a liberação de mediadores inflamatórios e broncoconstritores. A broncoconstrição se deve não somente à contração dos músculos lisos, mas também à associação de uma série de outros fatores como o ingurgitamento vascular, a infiltração celular das paredes das vias aéreas e o edema de mucosa e submucosa.

Células Inflamatórias

Diversas células inflamatórias estão implicadas nesse processo e são recrutadas pelos mensageiros químicos liberados pelas células lesadas pelos vírus. Por outro lado, as próprias células recrutadas também liberam mediadores que levam ao estreitamento das vias aéreas e posteriormente a novo recrutamento celular.

Mastócitos

Representam o âmago do processo inflamatório e broncoconstritor, por liberarem histamina e leucotrienos C_4, substâncias que se encontram aumentadas nas secreções respiratórias de lactentes chiadores. Durante infecções virais, nota-se hiperplasia de mastócitos e aumento da sua atividade, com hiper-responsividade brônquica associada.

Macrófagos

Estão presentes em grande número em todo o trato respiratório e parecem representar a primeira linha de defesa contra infecções bacterianas e virais. A atividade antiviral pode ser um efeito direto sobre a replicação viral ou resultante da liberação de interferon e outras citocinas. Nas infecções pelo VRS, demonstrou-se secreção do fator de necrose tumoral-α e das interleucinas 6 e 8 (TNF-α, IL6 e IL8).

Neutrófilos

Podem ter um papel importante na hiper-reatividade transitória das vias aéreas que ocorre após infecções virais. Demonstrou-se um aumento no número de neutrófilos em biópsias nasais de pacientes com infecções do trato respiratório superior por rinovírus. Em infecções pelo VRS, os neutrófilos predominam no lavado broncoalveolar (LBA) e aumentam a adesão às células epiteliais do sistema respiratório infectadas pelo VRS ou pelo parainfluenza. Os neutrófilos também produzem metabólitos oxidantes que são prejudiciais aos tecidos e podem desencadear inflamação, obstrução e hiper-responsividade de vias aéreas.

Eosinófilos

A infiltração eosinofílica é uma característica proeminente na asma e pode também ter papel importante no chiado de origem viral. Os eosinófilos liberam um grande número de mediadores, tais como LTC_4 e fator antiplaquetário, e proteínas básicas, como a proteína eosinofílica catiônica e a proteína básica *major*. Essa substância pode diminuir o limiar da resposta contrátil dos músculos lisos das vias aéreas. *In vitro*, os vírus ativam os eosinófilos e aumentam a concentração da proteína catiônica na secreção de nasofaringe de lactentes, encontrando-se valores maiores nos que apresentam sibilância induzida pelo VRS do que nos que apresentam apenas infecção do trato respiratório superior. Martinez e cols. observaram que, durante infecções virais nos primeiros anos de vida, chiadores persistentes apresentaram uma resposta imune mediada por IgE e eosinófilos. A contagem dessas células, durante tais processos, foi significativamente maior em chiadores persistentes do que em pacientes com chiado transitório.

Linfócitos T

Têm um papel importante na imunorregulação e na produção de citocinas. As células T *helper* do tipo 1 (células T_H1 secretam IL2, γ-interferon e linfocinas) estão classicamente associadas à imunidade antiviral. Entretanto, o VRS estimula também uma resposta semelhan-

te à das células T_H2 (produtoras de IL4, IL5, IL6, e IL10), através da ação de sua proteína G, o que pode ser responsável pela sintomatologia nas infecções de vias respiratórias inferiores pelo VRS.

Basófilos

Sua importância na patogênese do chiado de etiologia viral ainda não está bem definida. *In vitro*, demonstrou-se um aumento na liberação de histamina após a incubação de basófilos com vírus respiratórios ou com interferon, produto das células infectadas por vírus. Se esses fatos forem confirmados *in vivo*, então a migração dos basófilos, seguida pela liberação de mediadores, poderá ser responsabilizada por parte da broncoconstrição que ocorre durante uma bronquiolite aguda.

MEDIADORES INFLAMATÓRIOS

A produção de mediadores inflamatórios pode ser a resposta para o chiado, embora o encontro de níveis elevados de um determinado mediador, durante episódios de infecção viral com sibilância, não implique obrigatoriamente uma relação causa-efeito, podendo ser apenas uma associação.

Histamina

Encontrou-se aumento de sua concentração nas secreções de nasofaringe de lactentes com infecção pelo VRS, entretanto, não se obteve sucesso terapêutico com o uso de anti-histamínicos nesses pacientes.

Produtos da Lipooxigenase

Os mediadores antiinflamatórios derivados do ácido araquidônico via 5-lipooxigenase, os cisteinil leucotrienos, são liberados por todas as células inflamatórias primárias, pelo endotélio e pelas células epiteliais. Os leucotrienos (LT) aumentam a permeabilidade vascular, a produção de muco e são potentes broncoconstritores. Alguns vírus respiratórios (VRS, parainfluenza 3 e influenza A) induzem a liberação de LTC_4 em secreções nasofaríngeas. Na infecção pelo VRS, a produção de LTC_4 é maior nos lactentes com bronquiolite e sibilância do que nos que apresentam quadro de infecção de vias aéreas superiores. O tratamento com ribavirina mostra a diminuição dos níveis de leucotrienos nas secreções de nasofaringe após uma semana de doença, em contraste com o que ocorre nos pacientes que receberam apenas broncodilatadores.

Produtos da Ciclooxigenase

Nesse grupo estão incluídos prostaglandinas e tromboxane. As prostaglandinas (PG) D_2 e F_{20} são substâncias broncoconstritoras potentes e o título de metabólitos da PGF_{20} está elevado nos quadros de bronquiolite pelo VRS; além disso, os pacientes com chiado recorrente após a infecção apresentam os maiores títulos no início do processo.

Fator Ativador de Plaquetas (FAP ou PAF)

É liberado pelos macrófagos, eosinófilos e neutrófilos e pode desencadear uma resposta inflamatória mantida em vias aéreas, semelhante à encontrada nas infecções virais. Aumenta também a permeabilidade vascular pulmonar, a produção de muco e prejudica o *clearance*

mucociliar. Estudos *in vitro* mostraram que o VRS estimula a síntese de FAP durante a sua replicação, sugerindo que a produção de FAP pode ter importância na resposta inflamatória ao VRS.

Complemento

C3a e C5a induzem liberação de histamina, prostaglandina e leucotrienos. São broncoconstritores e o C5a é também quimiotático para diversas células inflamatórias. O aumento de C3a e C5a foi demonstrado em infecções por influenza A. As células infectadas pelo VRS ativam o complemento, o que aumenta a aderência dos neutrófilos às células infectadas e aumenta a citotoxicidade mediada pelos neutrófilos.

Cininas

A bradicinina e outras cininas relacionadas são peptídeos vasoativos que podem causar broncoconstrição. Estudos mostram aumento da concentração de bradicininas em secreção nasal e brônquica de infectados por rinovírus, o que pode justificar os sintomas de tosse, chiado e hiper-responsividade.

Citocinas

São proteínas extracelulares secretadas por células efetoras com a propriedade de modificar o comportamento de células vizinhas. As citocinas podem interagir entre si, influenciando os processos inflamatórios e as respostas imunológicas. Como novas citocinas são descritas continuamente, não se pode predizer o resultado de sua interação sem conhecer a função das que participam em determinado processo. Muitas citocinas estão envolvidas no processo inflamatório das vias aéreas na asma, principalmente pela sua ação sobre a atividade eosinofílica e a síntese de IgE. Dentre as relacionadas aos quadros de sibilância de origem viral, encontram-se a IL-2, a IL-6, a IL-8 e a IL-11.

Outras citocinas importantes nos quadros inflamatórios são o fator de necrose tumoral alfa (TNF-α) e o interferon (IT). O TNF-α aumenta o influxo de células inflamatórias aos tecidos, ao aumentar a expressão das moléculas de adesão sobre as células endoteliais. Demonstrou-se aumento da sua concentração em biópsias nasais de lactentes durante episódios agudos de chiado associados a infecções respiratórias, principalmente pelo VRS.

O interferon aumenta a IgE mediada pela histamina após exposição aos vírus respiratórios. Quanto à sua interação com o VRS, sabe-se que o VRS é sensível a ambos interferon, α e γ, os quais inibem o seu crescimento. Por outro lado, a produção de IT é diminuída pelo VRS. O resultado pode ser a diminuição dos títulos de interferon específico em crianças com VRS em comparação com parainfluenza ou influenza. Lactentes chiadores com infecções recorrentes do trato respiratório superior parecem incapazes de produzir interferon-α durante episódios agudos, embora a gravidade da doença não seja afetada pela produção deste interferon-α.

Moléculas de Adesão

São receptores localizados no endotélio vascular e no epitélio das vias aéreas e, no processo inflamatório, são mediadores da resposta imune celular. A molécula de adesão intracelular 1 (ICAM-1) age como receptor de neutrófilos e eosinófilos no epitélio das vias aéreas e induz à hiper-responsividade brônquica por alérgenos.

Recentemente demonstrou-se que a maioria dos rinovírus se liga às superfícies celulares via ICAM-1. Se a infecção com rinovírus causa uma supra-regulação da expressão de ICAM-1

nas vias aéreas inferiores, então, pode ser responsabilizada por induzir influxo de neutrófilos, hiper-responsividade e chiado. Células do epitélio nasal ou brônquico humano infectadas pelo VRS ou pelo parainfluenza mostram aumento de ICAM-1, o que pode ocasionar um aumento da adesão de eosinófilos e neutrófilos.

Com o progredir do conhecimento sobre as moléculas de adesão, é provável que se defina o seu papel na patogênese da inflamação das vias aéreas e da sibilância.

ATOPIA *VERSUS* INFECÇÃO VIRAL

As infecções virais constituem, ao lado da asma, uma das principais causas de sibilância nos primeiros anos de vida. Alguns estudos recentes observaram que crianças expostas a essas infecções podem estar "protegidas", de algum modo, contra o desenvolvimento de atopia.

A maioria dos antígenos virais e bacterianos estimula linfócitos T_H1, produtores de interferon e tendem a inibir a resposta T_H2, que aumenta a produção de IgE e secreta eosinófilos. Este mecanismo pode, em parte, explicar a observação de que famílias numerosas, onde as infecções são freqüentes, têm menor prevalência de doenças relacionadas à atopia.

As infecções virais podem também promover, como já referido, uma resposta imune de padrão tipo T_H2. Atualmente discute-se se essa reação, mais observada em casos graves de bronquiolite pelo VRS, pode ser resultante apenas do processo infeccioso ou depende de uma predisposição individual.

REFLUXO GASTROESOFÁGICO (RGE) E ALERGIA A LEITE DE VACA

A associação entre o RGE e as doenças respiratórias é bastante freqüente, entretanto, em algumas situações, é difícil estabelecer uma relação causa-efeito.

O RGE pode ser o único fator responsável pelo surgimento da sibilância em lactentes, mas pode, também, representar apenas um agravante nos quadros de chiado de outra etiologia. Como a aspiração pulmonar dificilmente é documentada laboratorialmente, exceto nas situações de incoordenação motora da deglutição e de fístulas traqueoesofágicas, a comprovação de que o processo aspirativo está implicado na gênese da sibilância permanece controversa. Por outro lado, mesmo na ausência de aspiração pulmonar, parece haver uma reação mediada pelo nervo vago, em que a acidificação do pH esofágico seria suficiente para o desenvolvimento de obstrução ao fluxo aéreo.

O diagnóstico de RGE em lactentes é muitas vezes questionado, uma vez que a presença de sintomas como regurgitação, soluços e irritabilidade é comum nessa faixa etária; entretanto, observa-se que bebês com RGE apresentam esses sintomas com maior freqüência e maior intensidade. A pHmetria, considerada padrão ouro para o diagnóstico de RGE, pode ter resultados falseados pelo fato de que parte considerável da dieta do lactente é constituída de leite, o que pode tamponar a acidez gástrica. Recentemente, outros métodos diagnósticos, como a impedância e a ultra-sonografia, têm sido estudados com bons resultados.

Iacono e cols. demonstraram uma associação entre RGE e alergia a leite de vaca da ordem de 40%, estudando 204 bebês com RGE, documentado por pHmetria e biópsia esofágica. Dos pacientes com diagnóstico de alergia a leite de vaca (82/204), confirmado por teste cutâneo, teste de provocação positivo e biópsia jejunal, 22% (18/82) apresentavam diarréia, dermatite ou rinite.

Cavataio e cols. estudaram 96 lactentes, em uso de leite de vaca, que apresentavam vômitos, regurgitação, desenvolvimento pôndero-estatural inadequado, recusa alimentar, crises de choro, sibilância ou anemia ferropriva. Foi confirmado o diagnóstico de alergia a leite de vaca

em 30% desses pacientes e esse grupo apresentou um padrão fásico na pHmetria: independentemente do diagnóstico de RGE, houve uma queda lenta do pH durante as horas pós-prandiais e um aumento abrupto com a alimentação.

Esses estudos ressaltam a dificuldade de se diagnosticar o RGE, a alergia a leite de vaca e a etiologia da síndrome do lactente com sibilância, assim como em se estabelecer a verdadeira importância e a interação dos diferentes fatores. Sabe-se, porém, que, nos quadros de RGE e microaspirações, a possibilidade de sensibilização ao leite de vaca é maior devido à aspiração de proteínas do leite para o sistema respiratório, as quais podem ser interpretadas pelo epitélio de revestimento do referido sistema como partículas alergênicas.

FUNÇÃO PULMONAR

Tepper e cols., estudando a função pulmonar de 125 bebês saudáveis, demonstraram uma relação linear entre a capacidade residual funcional (CRF) e a estatura durante o primeiro ano de vida. A análise dos fluxos máximos corrigidos pela CRF individualmente permitiu verificar que recém-nascidos normais e prematuros têm fluxos elevados.

Entretanto, outros estudos (Adler; Wohl, 1978; Hogg e cols., 1970; Martinez, 1999) envolvendo lactentes e crianças sintomáticas, denotaram vias aéreas desproporcionalmente pequenas e obstrução ao fluxo aéreo. A existência de uma condição basal, em que a função pulmonar está alterada, pode estar relacionada ao surgimento de sibilância em situações especiais, como nas infecções virais, em que o comprometimento do fluxo aéreo poderia ser subclínico.

BRONQUIOLITE OBLITERANTE

A bronquiolite obliterante pode ser definida como uma resposta histopatológica estereotipada e inespecífica frente a uma lesão pulmonar. A doença afeta pequenas vias aéreas (bronquíolos), determinando obliteração ou constrição da luz devido ao processo inflamatório. Várias etiologias podem estar envolvidas, entretanto, na infância predominam os casos resultantes de infecções respiratórias por vírus (adenovírus, VSR).

Em crianças, esse diagnóstico deve ser investigado nas seguintes situações:

1. Tosse ou chiado persistente por seis semanas após episódio de pneumonia aguda.
2. Sibilância ou ausculta pulmonar localizada após episódio de infecção respiratória.
3. Sintomas respiratórios desproporcionalmente graves em relação aos achados radiológicos.
4. Síndrome aspirativa com sintomas pulmonares persistentes.
5. Ausência de resolução dos sintomas respiratórios apesar de terapêutica adequada.

O diagnóstico de certeza é dado pela biópsia pulmonar a céu aberto. Entretanto, a evolução clínica com tosse seca e dispnéia, associada à radiografia de tórax com infiltrados intersticiais difusos e à tomografia com padrão em mosaico são muito sugestivos de bronquiolite obliterante. A importância desse diagnóstico, além de normalmente indicar gravidade e difícil controle, é confirmar uma doença que requer tratamento intensivo (corticoterapia sistêmica, em doses plenas e por período prolongado) e com evolução prolongada. O resultado da terapêutica e o prognóstico dependem, sem dúvida, de um diagnóstico precoce.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

A Tabela 9.1 resume o diagnóstico diferencial de síndrome do lactente chiador.

Tabela 9.1 Diagnóstico Diferencial da Síndrome do Lactente Chiador	
Origem	*Diagnóstico*
Alérgica/Atópica	Hiper-responsividade brônquica, alergia a leite de vaca, asma.
Aspirativa	• RGE, incoordenação motora da deglutição, *cleft* laringotraqueal, fístula traqueoesofágica, acalásia, neuropatias. • Corpo estranho em brônquios, traquéia, laringe ou esôfago. • Sindrome adenotônsilosinusotraqueobrônquica.
Pulmonar	Fibrose cística, doença pulmonar crônica do recém-nascido (displasia broncopulmonar), bronquiolite obliterante, discinesia ciliar primária, deficiência de alfa1-antitripsina.
Otorrinolaringológica	Infecção de vias aéreas superiores, pólipos, laringite, epiglotite.
Ambiental	Exposição à fumaça de cigarro, umidade baixa do ar, poluição externa e domiciliar, inalação de gases tóxicos, baixo nível socioeconômico.
Infecciosa	Viral, bacteriana, tuberculose, parasitária (Löefler), *pertussis*, *Chlamydia, Mycoplasma, Pneumocystis carinii*, HIV, fungos.
Congênita	Anomalias vasculares, traqueobronquiomalácia, duplicação de esôfago ou traquéia, estenose subglótica ou brônquica, cisto broncogênico.
Traumática	Lesões transudativas ou erosivas, pós-traumáticas.
Cardiovascular	Insuficiência cardíaca, hipertensão pulmonar primária ou secundária, estenose de válvula mitral.
Neoplásica	Hemangiomas, papilomatose, neoplasias de trato respiratório, de mediastino ou cervicais com compressão de vias respiratórias, leiomioma brônquico relacionado à SIDA.

ROTEIRO PARA O DIAGNÓSTICO

ANAMNESE

O diagnóstico de lactente chiador é sindrômico, pode envolver inúmeras etiologias e, provavelmente, o melhor instrumento disponível para a orientação do diagnóstico é a própria história clínica. A avaliação inicial deve, portanto, incluir uma história detalhada, um exame físico completo e uma radiografia de tórax.

A história deve conter informações sobre a idade do paciente em que se iniciou o quadro de sibilância, os sintomas associados como tosse, engasgos, vômitos, falta de ar, cianose, febre, anorexia, perda de peso, exposição aos fatores de risco (fumo, família numerosa, infecções, creche), história médica pregressa, ocorrência de quadros infecciosos respiratórios ou de outros sistemas, medicamentos utilizados, resposta ao tratamento e evolução.

Quanto às características do chiado, deve-se especificar, além do seu início, a duração, em que período é mais freqüente, a presença de secreção, em qual posição o paciente chia mais, se tem caráter recorrente ou contínuo e a época em que ocorre, pois, esses dados podem auxiliar o diagnóstico (Tabela 9.2). Sibilância de início precoce sugere a existência de doença de base ou síndrome aspirativa. Os antecedentes perinatais são relevantes no diagnóstico da doença pulmonar crônica neonatal e de anomalias congênitas. Em pacientes com quadro de sibilância de início súbito, deve-se investigar as hipóteses de processo infeccioso e aspirativo principalmente. Uma história prévia de bronquiolite ou o início da sibilância durante um episódio infeccioso faz pensar em hiper-responsividade brônquica ou em complicações mais graves como a bronquiolite obliterante. A exemplo do que se preconiza na avaliação do asmático, é fundamental essa caracterização dos episódios de sibilância, uma vez que a identificação de um

desencadeante ou o conhecimento da resposta a um medicamento podem interferir na resolução do processo. A ocorrência de sibilância perene é indicativa de maior gravidade e, nessa situação, devem ser pesquisadas as causas pulmonares propriamente ditas (Tabela 9.1). Os processos recorrentes, de gravidade variável, relacionados principalmente a mudanças climáticas, infecções respiratórias virais e sintomas atópicos sinalizam para o diagnóstico de asma.

Sempre indagar a respeito de sinais sugestivos de refluxo gastroesofágico (RGE), principalmente os menos específicos, como anemia, recusa alimentar, baixo ganho pôndero-estatural, irritabilidade e sintomas pós-prandiais, como "cólicas", sudorese e palidez.

O desmame precoce, o início dos sintomas após a introdução do leite de vaca, a associação com anemia, diarréia, dermatite, manifestações atópicas, RGE ou sintomas perenes mesmo após tratamento adequado, podem sugerir alergia a leite de vaca.

A caracterização do hábito intestinal, do aspecto das fezes, do apetite *versus* ganho ponderal, a presença de consangüinidade e história de infecções respiratórias de repetição ou íleo meconial podem indicar o diagnóstico de fibrose cística.

É indispensável o detalhamento das condições de habitação e dos antecedentes familiares como história de atopia, asma, pneumonias de repetição, enfisema, malformações e situações de risco em relação à síndrome da imunodeficiência adquirida.

As imunodeficiências primárias e a discinesia ciliar primária, quando associadas a quadros de sibilância, costumam cursar com pneumonias de repetição e infecções recorrentes das vias aéreas superiores. A deficiência seletiva da imunoglobulina A (IgA) pode manifestar-se clinicamente por infecções respiratórias e episódios recorrentes de sibilância. Os sintomas são mais precoces e evidentes em portadores de deficiência completa de IgA, que também parecem mais suscetíveis a desenvolver atopia. De fato, parece que a IgA é necessária para a tolerância de determinados antígenos, como algumas proteínas do leite de vaca.

Burgio e cols., estudando 50 crianças com deficiência de IgA, encontraram anticorpos elevados contra gamaglobulina bovina (em 65% das crianças com deficiência completa de IgA: 23/35), aparecimento precoce dos sintomas (na maioria no primeiro ano de vida) e manifestações de atopia em 46% (23/50). Esses dados concordam com a literatura que refere resposta imune alterada a alérgenos ingeridos, como alimentos, comprovando a inter-relação da atopia com a deficiência de IgA.

Exame Físico

O exame físico é recurso extremamente útil para caracterizar a gravidade clínica. Sempre deve ser completo e avaliar a freqüência respiratória, a presença de anemia, cianose, baqueteamento digital e o desenvolvimento pôndero-estatural. Deve-se verificar a presença de gotejamento pós-nasal, sinais de doenças infecciosas e/ou alérgicas, assim como manifestações de cardiopatias e doenças genéticas.

No exame físico do aparelho respiratório, observar, com especial atenção, os seguintes itens:

Inspeção

Padrão respiratório: freqüência, profundidade, esforço e ritmo; dificuldade ins ou expiratória e presença de apnéia; expansibilidade comparativa de ambos hemitórax; deformidades da caixa torácica (aumento do diâmetro anteroposterior); gemência, estridor, respiração oral; avaliação das vias aéreas superiores.

Tabela 9.2 Características da Sibilância		
	Características	*Principais Hipóteses de Diagnóstico*
Tipo	Em crises, com coriza ou obstrução nasal.	Hiper-responsividade, asma, infecções virais.
	Semiologia localizada.	Corpo estranho, malformações, bronquiolite obliterante.
	Entre a 4ª e a 12ª semana de vida, com coriza ou conjuntivite.	*Chlamydia*
	Com tosse, prostração; familiares com quadro semelhante.	*Mycoplasma*
	Com respiração ruidosa, roncos, rinorréia, fungação.	Sindrome adenotônsilosinusobronquial, discinesia ciliar primária.
Período	Noturna, pós-prandial ou em momentos de agitação.	Doença do refluxo gastroesofágico.
	Durante alimentação.	Incoordenação motora da deglutição, fístula traqueoesofágica, compressão esofágica, anomalia vasculares, *clefts*.
	Com exposição ao frio, no fim da madrugada.	Asma, hiper-responsividade, síndrome aspirativa.
	Principalmente pela manhã e com processo supurativo.	Bronquiectasias, fibrose cística, discinesia ciliar primária, imunodeficiências.
	Sempre no mesmo horário e local.	Hiper-responsividade, atopia.
Duração	Persistente. síndrome aspirativa, doença pulmonar	Asma, bronquite, bronquiolite obliterante, crônica neonatal, fibrose cística, malformações.
	Recorrente.	Infecção de vias aéreas superiores, asma, síndrome de Löefler.
Posição	Ao deitar, em posição supina.	Gotejamento pós-nasal, malformações.
	Ao deitar, respiração oral e ruidosa.	Síndrome adenotônsilosinusotraqueobronquial.
	Em decúbito lateral esquerdo ou direito.	Malformações pulmonares ou vasculares compressivas, corpo estranho.

Palpação

Presença de frêmitos; posição da traquéia (desvios).

Percussão

Comparativa entre os dois hemitórax, procurando identificar sinais de hiperinsuflação e de macicez.

Ausculta

Presença de sons musicais, de longa duração (sibilos), sons não musicais, de curta duração (estertores), de baixa freqüência (roncos); se localizados ou não.

EXAMES SUBSIDIÁRIOS

A solicitação dos exames complementares deve ser sempre orientada pelos dados de anamnese e exame físico. Hemograma completo, imunoglobulinas (IgG,IgM,IgA e IgE), PPD, radiografia de tórax e esôfago estomagoduodenografia (EED) são sempre solicitados.

A radiografia de tórax pode revelar sinais de processo aspirativo, bronquiectasias, aspiração de corpo estranho, cardiopatia e malformações.

Lactentes chiadores perenes ou com quadro grave devem realizar duas dosagens de cloro no suor (iontoforese por pilocarpina), deglutograma e estudo radiológico contrastado de esôfago, estômago e duodeno. Apesar de sua baixa sensibilidade, o EED é importante porque fornece informações úteis quanto à anatomia, permitindo a detecção de malformações como anéis vasculares, fístulas e compressões extrínsecas. A pHmetria, apesar de ser o padrão ouro para o diagnóstico de RGE, tem sua principal indicação nos casos de RGE oculto com sintomas extra-esofágicos.

A confirmação da síndrome aspirativa deve levar em conta a especificidade e a sensibilidade da técnica empregada, sendo que, a fim de melhorar a acurácia, podem ser realizados dois ou mais exames e acrescentar a pesquisa de esofagite, através de exame endoscópico.

Segundo Shapiro, o exame da secreção nasal sempre fornecerá indícios sobre as causas do chiado ou tosse crônicos no paciente pediátrico. Crianças com rinite infecciosa (bacteriana ou viral) geralmente apresentam uma predominância de neutrófilos na secreção nasal, enquanto que a rinite eosinofílica sugere um componente alérgico; a rinite eosinofílica não alérgica é uma condição pouco freqüente em pacientes pediátricos e cursa com polipose nasal e sensibilidade à aspirina.

Se a avaliação inicial não confirmou o diagnóstico, a investigação deve prosseguir, seqüencialmente, de acordo com as principais hipóteses designadas para o paciente, com a realização de exames selecionados, dentre os descritos a seguir:

— sorologia para *B.pertussis*, vírus respiratórios, HIV, fungos, *Mycoplasma e Chlamydia*

— pesquisa de bacilo álcool-ácido resistente (BAAR) no suco gástrico, radiografia de tórax dos familiares e investigação epidemiológica para tuberculose

— citologia de secreção nasal com pesquisa de eosinófilos

— RAST para leite de vaca,

— exame da secreção de orofaringe (bacterioscopia, cultura e citologia)

— coprologia funcional, protoparasitológico

— pesquisa de mutações para fibrose cística

— testes cutâneos tardios, complemento, subclasses de IgG

— endoscopia digestiva

— broncoscopia (incluir coleta de material para cultura e citologia)

— lavado broncoalveolar com pesquisa de hemossiderófagos

— tomografia computadorizada de tórax (TCT)

— dosagem de alfa-1-antitripsina com fenotipagem

— biópsia de mucosa nasal ou brônquica (ultra-estrutura ciliar)

— angiografia seletiva

— ressonância magnética

— biópsia pulmonar

TRATAMENTO

A higiene do ambiente é fundamental para o sucesso terapêutico. Deve ser evitada principalmente a exposição ao fumo. Outras medidas como o controle da poeira doméstica, a reso-

lução da umidade e dos focos de proliferação de fungos, a não utilização de produtos de limpeza e amaciantes de roupa, o revestimento plástico de colchões e travesseiros e o afastamento de animais também devem ser empregadas quando possível. Como uma grande parte dos lactentes com chiado é atópica e pode desenvolver asma e outras manifestações de alergia, deve-se evitar a exposição precoce a alérgenos inalantes visando prevenir a sensibilização a estes antígenos (vide Capítulo 2).

Para lactentes chiadores, mas principalmente para aqueles com sibilância por doença pulmonar propriamente dita, está indicada a imunização contra o vírus influenza (exceto nos pacientes com alergia a ovo), além do esquema de vacinação de rotina. Deve-se considerar a possibilidade de estender a imunização aos familiares de pacientes imunodeprimidos, pneumopatas e prematuros.

Quanto à higiene alimentar, deve-se prescrever a exclusão do leite de vaca quando pertinente ou ainda para teste terapêutico. Para lactentes com sibilância, orientar dieta fracionada e engrossada com o objetivo de prevenir aspirações pulmonares, mesmo se o RGE não for confirmado. A mesma orientação é válida para a indicação de decúbito elevado e proibição de líquidos durante as refeições.

A fisioterapia respiratória assume papel de destaque no tratamento desses pacientes, uma vez que as próprias características anatômicas e funcionais do pulmão predispõem ao acúmulo de secreção e desenvolvimento de atelectasias. Nesta faixa etária, os poros de Konh e os canais de Lambert são reduzidos em número e tamanho; o gradeado costal é muito complacente e a inserção do diafragma é mais horizontalizada. Durante os processos infecciosos virais há excessiva produção de muco, e nesta situação as medidas de vibrocompressão torácica e drenagem postural estão absolutamente indicadas.

Os broncodilatadores da classe β_2-agonista são úteis e amplamente utilizados, em esquemas posológicos semelhantes aos preconizados para tratamento da crise asmática, entretanto, algumas considerações devem ser observadas:

— Lactentes jovens possuem receptores β em menor número e com menor sensibilidade aos agonistas.

— Pode haver uma queda transitória da saturação de oxigênio devido ao distúrbio ventilação-perfusão que se instala após a ação da droga e que se normaliza após alguns minutos.

— Pode haver piora da obstrução quando há instabilidade das vias aéreas.

A utilização de drogas profiláticas deve ser feita de acordo com a gravidade e o diagnóstico da doença de base. O cromoglicato de sódio é considerado droga de escolha por muitos autores, pois permite um bom controle de crises sem causar efeitos colaterais. Foi demonstrado que períodos de tratamento inferiores a seis semanas não são suficientes para o controle da hiper-responsividade brônquica.

Os corticosteróides constituem uma boa opção terapêutica, pois permitem melhora objetiva da função pulmonar e responsividade brônquica, além do controle dos sintomas. Os corticosteróides de maior potência tópica e menor biodisponibilidade sistêmica, como a fluticasona e a budesonida, devem ser utilizados preferencialmente com o objetivo de minimizar os efeitos colaterais. Com a mesma finalidade, a administração dessas drogas deve ser feita através de espaçadores com máscara ao invés de nebulizadores, pois há maior deposição pulmonar e menor em orofaringe (ver Capítulo 46). Wildhaber e cols., comparando nebulizadores a jato e espaçadores com máscara em lactentes, demonstraram maior deposição percentual de droga quando utilizado o espaçador. Notaram ainda que a deposição da droga com nebulizador é maior em crianças maiores, provavelmente devido aos maiores fluxos inspiratórios e volume corrente. A deposição da droga com espaçador não teve relação com o peso, podendo significar um benefício do uso desta técnica inalatória para lactentes jovens.

Ainda como medida terapêutica cabe citar o tratamento do RGE com procinéticos e bloqueadores H_2, quando houver indicação.

Outras medidas terapêuticas, como anti-histamínicos, foram sugeridas para lactentes e pré-escolares com atopia associada. Com referência ao cetotifeno, não existem muitos trabalhos cientificamente corretos que comprovem a sua eficácia como droga profilática.

Recentemente, um estudo clínico demonstrou benefícios com o uso de cetirizina, uma vez que essa substância parece reduzir a expressão de moléculas de adesão no trato respiratório, em particular os ICAMs. Porém, como foi realizado em um grupo muito selecionado de pacientes, é necessário que os resultados sejam confirmados através de novos estudos.

BIBLIOGRAFIA

1. Adler S, Wohl ME. Flow-volume relationship at low lung volumes in healthy term newborn infants. Pediatrics 61:636-640, 1978.
2. Balfour-Lynn IM. Why do viruses make infants wheeze? Arch Dis Childhood 74:251-259, 1996.
3. Brugman SM, Larsen GL. Asthma in infants and small children. Clin Chest Med 16:637-656, 1995.
4. Buchdahl R, Parker A, Sttebbings T, Babiker A. Association between air pollution and acute childhood wheezy episodes: prospective observational study. BMJ 312:661-665, 1996.
5. Burgio GR, Duse M, Monafo V, Ascione A, Nespoli L. Selective IgA deficiency: clinical and immunological evaluation of 50 pediatric patients. Eur J Ped 133:101-106, 1980.
6. Busse WW. Respiratory infections their role in airway responsiveness and the pathogenesis of asthma. J Allergy Clin Immunol 85:671-683, 1990.
7. Cavataio F, Iacono G, Montalto G, Soresi M, Tumminello M, Campagna P et al. Gastroesophageal reflux associated with cow's milk allergy in infants: which diagnostic examination are useful? Am J Gastroenterol 91:1215-1220, 1996.
8. Chang AB, Masel JP, Masters B. Post-infectious bronchiolitis obliterans: clinical, radiological and pulmonary function sequelae. Pediatr Radiol 28:23-29, 1998.
9. Cypcar D, Stark J, Lemanske RF. The impact of respiratory infections on asthma. Pediatr Clin North Am 39:1259-1276, 1992.
10. Devalia JL, Rusznak C, Herdman MJ, Trigg CJ, Davies RJ. Effect of nitrogen dioxide and sulphur dioxide on airway response of mild asthmatic patients to allergen inhalation. Lancet 344:1668-1671, 1994.
11. Everard ML, Swarbrick A, Wrightham M. Analysis of cells obtained by bronchial lavage of infants with respiratory syncytial virus infection. Arch Dis Child 71:428-432, 1994.
12. Ezri T, Kunichezky S, Eliraz A, Sokorer D, Halperin D, Schattner A. Bronchiolitis obliterans — Current concepts. Q J Med 87:1-10, 1994.
13. Garofalo R, Kimpen JL, Welliver RC, Ogra PL. Eosinophil degranulation in the respiratory tract during naturally acquired syncytial virus infection. J Pediatr 120:28-32, 1992.
14. Garofalo R, Welliver RC, Ogra PL. Concentrations of LTB_4, LTC_4, LTD_4 e LTE_4 in bronchiolitis due to respiratory syncycial virus. Pediatric Allergy and Immunology 2:30-37, 1991.
15. Gemou-Engesaeth V, Kay AB, Bush A, Corrigan CJ. Activated peripheral blood CD4 and CD8 T-lymphocytes in child asthma: correlation with eosinophilia and disease severity. Pediatric Allergy and Immunology 5:170-177, 1994.
16. Harding SM, Schan CA, Guzzo MR, Alexander RW, Bradley LA, Ritcher JE. Gastroesophageal reflux-induced bronchoconstriction. Chest 108:1220-1227, 1995.
17. Helms PJ, Christie G. Prospects for preventing asthma. Arch Dis Child 80:401-405, 1999.
18. Hogg J, Williams J, Richardson J. Age as a factor in the distribution of lower-airway conductance and in the pathologic anatomy of obstructive lung disease. N Engl J Med 282:1283-1287, 1970.
19. Iacono G, Carrocio A, Cavataio F, Montalto G, Kazmierska I, Lorello D et al. Gastroesophageal reflux and cow's milk allergy in infants: a prospective study. J Allergy Clin Immunol 97:822-827, 1996.
20. Johnston SL, Bardin PG, Pattermore PK. Virus as precipitants of asthma symptoms. III. Rhinoviruses: molecular biology and prospects for future intervention. Clin Exp Allergy 23:237-246, 1993.
21. Kelley J. Cytokines of the lung. Am Rev Respir Dis 141:765-788, 1990.

22. Kraemer R, Bigler UG, Aebischer CC, Weder M, Birrer P. Clinical and physiological improvement after inhalation of low dose beclomethasone dipropionate and salbutamol in wheezy infants. Respiration 64:342-349, 1997.
23. Levinson H. Wheezing in infants and young children. *In*: Tilkelman DG, Naspitz CK. — Childhood asthma — Pathophysiology and Treatment. New York, Marcel Dekker, pp. 255-282, 1993.
24. Marcon MA. Advances in diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease. Current Opinion Pediatr 9: 490-493, 1997.
25. Martinez FD, Wright AL, Taussig LM, Ray CG, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ and The Group Health Medical Associates. Asthma and wheezing in the first six years of life. N Engl J Med 332:133-138, 1995.
26. Martinez FD. Maturation of immune responses at the beginning of asthma. J Allergy Clin Immunol 103:355-361, 1999.
27. Molfino NA, Wright SC, Katz I, Tarlo S, Silverman F, McClean PA. Effect of low concentrations of ozone on inhaled allergen responses on asthmatic subjects. Lancet 338:199-203, 1991.
28. Orenstein SR, Shalaby TM, Cohn JF. Reflux symptons in 100 normal infants: diagnostic validity of the infant gastroesophageal reflux questionnaire. Clin Pediatr 35:607-614, 1996.
29. Pattermore PK, Johnston SL, Bardin PG. Viruses as precipitants of asthma symptoms. J Epidemiology Clin Exp Allergy 22:325-336, 1992.
30. Shapiro GG, Virant FS. Evaluation of chronic cough and wheezing. *In*: Tilkelman DG, Naspitz CK. — Childhood asthma — Pathophysiology and Treatment. New York, Marcel Dekker, pp. 255-282, 1993.
31. Silverman M, Pedersen S, Martinez FD. Early intervention in childhood asthma. Eur Resp J 12: Suppl 27, 1-68, 1998.
32. Stark JM, Busse WW. Respiratory virus infection and airway hyperreactivity in children. Pediatric Allergy and Immunology 2:95-110, 1991.
33. Taussig LM, Holberg CJ, Wright AL. Prospective study of wheezing during the first three years of life. Am Rev Respir Dis 147:A375, 1993.
34. Tepper RS, Morgan WJ, Cota K, Wrigth A, Taussig LM and GHMA pediatricians. Physiologic growth and development of the lung during the first year of life. Am Rev Respir Dis 134:513-519, 1986.
35. Vijayaratna V, Lin CH, Simpson P, Tolia V. Lack of significant proximal esophageal acid reflux in infants presenting with respiratory symptoms. Ped Pulmonol 27:231-235, 1999.
36. Wildhaber JM, Devadason SG, Hayden MJ, Eber E, LeSöuef PN. Aerosol delivery to wheezy infants. A comparison between a nebulizer and two small volume spacers. Pediatr Pulmonol 23:212-2, 1997.
37. Wright AL, Holberg CJ, Martinez FD, Taussig LM. Group Health Medical Associates. Relationship of parental smoking to wheezing and non wheezing lower respiratory tract illnesses in infancy. J Pediatr 118:207-214, 1991.
38. Wright AL, Taussig LM, Ray CG, Harrison HR, Holberg CJ. The Tucson Children's Respiratory Study, II: lower respiratory tract illnesses in the first year of life. Am J Epidem 129:1232-1246, 1989.
39. Young S, LeSouef PN, Geelhoed GC, Stick SM, Turner KJ, Landau LI. The influence of a family history of asthma and parental smoking on airway responsiveness in early infancy. N Engl J Med 324:1168-1173, 1991.

CAPÍTULO

Asma na Infância

Aspectos Epidemiológicos, Fenotípicos e Genéticos

Renato T. Stein

INTRODUÇÃO

A compreensão da patogênese da asma na infância pode ser dificultada pela presença de características variadas, as quais geralmente estão associadas ao achado clínico de obstrução de vias aéreas inferiores. A maioria das crianças com asma apresenta episódios recorrentes de sibilância e dispnéia, os quais são, geralmente, desencadeados por infecções virais, ou ainda, por exposição a fatores ambientais, tais como, alérgenos, ar frio, fumaça de cigarros etc. O achado clínico de sibilância é apenas a expressão da restrição mecânica ao fluxo aéreo em vias aéreas que, quando obstruídas, emitem um som agudo característico. São vários os fatores que levam às alterações associadas à obstrução intermitente das vias aéreas durante a infância. O conceito de que a asma é uma doença inflamatória foi desenvolvido a partir de estudos em adultos, e não há dados suficientes que confirmem estes achados na faixa etária pediátrica.

Os sintomas clínicos de sibilância nos primeiros anos de vida são muito comuns. Segundo um dos mais importantes estudos longitudinais de doenças respiratória da infância, em Tucson, nos EUA, pelo menos 34% das crianças abaixo de três anos de idade já apresentaram um episódio de sibilância e 49% terão sintomas até os seis anos (Martinez e cols., 1995). Embora um grande número de crianças apresente sibilância com infecções respiratórias virais no início da vida, a maioria (em torno de 70%) estará assintomática a partir dos cinco-seis anos de idade. Este e outros estudos têm sugerido a presença de diferentes fenótipos de sibilância na infância. Mesmo que ocasionalmente exista superposição desses fenótipos (ou seja, os grupos não seriam exclusivos) há evidências epidemiológicas de que a asma deve iniciar na infância.

A incidência da asma é maior durante os primeiros três a quatro anos de vida, com mais de 80% dos casos começando antes dos quatro anos de idade. Durante estes primeiros anos de vida, tanto o sistema imunológico como o sistema respiratório sofrem um importante processo de crescimento e maturação. Este processo vai determinar o tipo de resposta a estímulos ambientais que estes dois sistemas desenvolverão com o passar dos anos. Assim, pode-se considerar a asma como uma doença do desenvolvimento, ou seja, uma condição na qual a resposta imunológica e o grau de responsividade das vias aéreas é determinada precocemente e, provavelmente, persiste por toda a vida.

A seguir, serão discutidos achados recentes que ajudam a decifrar alguns dos mecanismos associados aos diferentes tipos de asma da infância.

INFECÇÕES RESPIRATÓRIAS VIRAIS E ASMA

A maioria das infecções respiratórias é causada por vírus e os mais prevalentes são o vírus sincicial respiratório (VSR), e com menor freqüência o vírus *Parainfluenza*, seguidos de longe pelo adenovírus e *Influenza*. Em crianças mais velhas, o rinovírus está mais comumente associado a infecções respiratórias causando sibilância. Certos fatores são comuns a todos os vírus que causam sibilância na infância. Meninos tendem a apresentar sibilância com maior freqüência que meninas, e sibilância também é encontrada mais amiúde em crianças de menor nível socioeconômico e nas que têm mães com menor nível de escolaridade. Crianças que passam várias horas do dia em creches também têm maior chance de apresentar sibilância com infecções respiratórias virais (Vide Capítulo 9).

Portanto, durante os primeiros três anos de vida, quando o sistema imunológico está aperfeiçoando sua resposta a infecções, principalmente a vírus, é comum que as crianças apresentem sintomas de sibilância associados a infecção de vias aéreas inferiores (IVAIs).

FUNÇÃO PULMONAR E SIBILÂNCIA POR IVAIS

Existe um grupo de crianças que apresentam sibilância com IVAIs aos três anos de idade e que em torno dos seis anos de idade, em geral, não estão mais sibilando. Estes costumam não apresentar os fatores de risco associados ao tipo de asma crônica que persiste durante a infância e a adolescência, com menor prevalência de marcadores alérgicos e sem história familiar de asma. No entanto, este grupo de pacientes, que foi chamado de "sibilantes transitórios precoces", apresenta função pulmonar menor que pacientes que não tiveram IVAIs, quando esta é medida nas primeiras semanas de vida, antes que qualquer agressão viral tenha ocorrido. Estes sibilantes não atópicos têm como agentes desencadeantes de sibilância maior as infecções respiratórias de vias aéreas inferiores. Um outro fator de risco para sibilância nessas crianças não atópicas é terem sido expostas ao fumo de cigarro ainda no período intra-uterino. Estas crianças, que em geral nascem com peso abaixo do esperado, também apresentam vias aéreas de calibre diminuído. Um estudo recente, mostrou que crianças, filhos de mães fumantes apresentam maior risco de sibilar nos primeiros três anos de vida, provavelmente pelo impacto no calibre das vias aéreas (Stein e col., 1999). Com estes achados, pode-se inferir que em crianças que nascem com função pulmonar diminuída (mesmo que discretamente menor que o esperado), as IVAIs por vírus causam obstrução respiratória de origem mecânica, por edema ou impactação mucóide nas vias aéreas. Portanto, a maioria dessas crianças que sibila com infecções virais passa a ser assintomática após esta idade, com o aumento do calibre das vias aéreas, que deixa de ser crítico. Como esta característica de calibre discretamente diminuído das vias aéreas (porém o suficiente para aumentar o risco de sibilância nas crianças) é provavelmente congênita ou adquirida muito precocemente na vida, estas crianças se mantêm num percentil mais baixo para função pulmonar mesmo vários anos após.

A RELAÇÃO ENTRE VÍRUS RESPIRATÓRIO SINCICIAL (VRS), SIBILÂNCIA E ATOPIA

Durante os primeiros anos de vida, a maioria das IVAIs com sibilância é associada a infecções pelo VRS. Mesmo que vários estudos tenham reportado que exista uma associação entre IVAIs que ocorrem abaixo dos três anos de idade com episódios subseqüentes de sibilância, a maioria destes estudos ou é de natureza retrospectiva, ou baseada em populações de crianças hospitalizadas, as quais apresentam doença mais grave. O risco de sibilância após infecção por VRS parece diminuir com o passar da idade. Alguns trabalhos têm também sugerido que as infecções por VRS estariam também associadas a um aumento no risco de sensibilização alérgica nas crianças tornando-as, portanto, mais atópicas e com maior chance de apresentar asma. O estudo longitudinal de doenças respiratórias de Tucson pesquisou recentemente estas

relações e verificou que as infecções por VRS que ocorreram antes dos três anos de vida estavam associadas a episódios de sibilância durante a primeira década de vida das crianças, mas esta associação diminuía significativamente com o passar dos anos, até que aos 13 anos de idade não era mais significativa. Também não se encontrou nenhuma associação entre estas infecções iniciais e um maior risco para desenvolver atopia. Como foi discutido anteriormente, os vírus estão freqüentemente associados à sibilância nos primeiros anos de vida e estas crianças (que são a maioria dos sibilantes nesta idade) apresentam excelente prognóstico clínico.

Embora tenha se comentado que os "sibilantes transitórios precoces" apresentam calibre das vias aéreas diminuído, detectado logo ao nascimento, uma explicação alternativa foi sugerida em pesquisas recentes. Ao invés desse ser um mecanismo "fixo", em um subgrupo de crianças sibilantes, sendo a maioria não atópica, as infecções por vírus ou outras agressões ambientais provocariam sibilância através de um mecanismo alterado de controle de tonicidade da musculatura lisa brônquica. Isto seria demonstrado pelo fato de que aos 13 anos de idade, crianças que tiveram IVAIs por VRS nos primeiros anos de vida ainda apresentavam um certo grau de broncoespasmo, reversível por medicação broncodilatadora. Uma das interpretações para este achado seria de que a infecção por VRS possa lesar terminações brônquicas responsáveis pela manutenção da estabilidade do tônus, fazendo com que estes sibilantes ocasionais apresentem um estado basal de discreto broncoespasmo, ou de sensibilidade exagerada a estímulos ambientais. Outra explicação seria a de que existem subgrupos de asmáticos com alterações em seus genes para receptores beta-2-agonistas. Estes achados podem indicar que haveria ao menos um outro fenótipo de asma/sibilância na infância.

Este grupo de asmáticos que apresenta uma labilidade exagerada das vias aéreas, também demonstrada por outro trabalho recente, se manifestaria clinicamente em crianças sibilantes não atópicas, com episódios de sibilância ocasionais, geralmente desencadeados por infecções virais ou agressões ambientais às vias aéreas. Assim como os sibilantes transitórios, este grupo apresenta ótimo prognóstico, cursando geralmente com quadros clínicos mais amenos. Diferente dos sibilantes dos primeiros anos de vida, a maioria destas crianças persiste com sintomas até a idade pré-escolar.

SIBILÂNCIA ASSOCIADA À INFLAMAÇÃO ALÉRGICA DAS VIAS AÉREAS

Como foi descrito anteriormente, sibilância nos primeiros três anos de vida está intimamente associada a infecções respiratórias virais de vias aéreas inferiores, principalmente pelo VRS, através de mecanismos dependentes do calibre diminuído das vias aéreas. Este é o maior grupo de sibilantes nesta faixa etária, apresentando excelente prognóstico. O estudo longitudinal de Melbourne que acompanhou escolares até a idade adulta observou que aproximadamente 30% das crianças que sibilavam nos primeiros anos de vida continuavam com sintomas (persistentes ou infreqüentes) até a vida adulta. Das crianças que apresentavam asma episódica freqüente durante a infância somente 30% pararam de ter sintomas quando adultos e menos de 10% daqueles com asma crônica grave não apresentaram mais sibilos quando adultos. Isto indica que um subgrupo de crianças com sibilância durante os primeiros anos de vida persiste sintomático e vai ser identificado mais facilmente como portador de asma de origem alérgica, associada à produção exagerada de IgE. É muito difícil prever o desfecho da asma pelos sintomas nos primeiros anos de vida. O trabalho de Martinez e cols. sugere que história familiar de asma e sintomas de dermatite atópica são marcadores importantes no início da vida para a persistência de sintomas. Os dados de vários estudos longitudinais sobre sibilância na infância indicam que atopia e, particularmente, eczema sejam fator de risco individual mais importante na persistência de sibilância.

A presença de hiper-reatividade brônquica, detectada por provas de estimulação com agentes químicos está correlacionada à presença de atopia (testes cutâneos positivos) e hiper-reatividade brônquica, achados que são considerados por alguns autores como fundamentais no diag-

nóstico da asma de origem alérgica. Estas duas alterações encontradas na asma, ou seja, níveis elevados de IgE e hiper-reatividade brônquica geralmente caminham juntas, indicando que mediadores inflamatórios da cadeia de produção de IgE possam aumentar a responsividade brônquica a estímulos externos. Estas anormalidades apresentam-se em diferentes pacientes com distintos graus de importância, contribuindo assim para a acentuada heterogeneidade da doença.

FENÓTIPOS DE SIBILÂNCIA NA INFÂNCIA

Este tópico teve como objetivo revisar alguns dos mais importantes mecanismos associados à sibilância na infância. Como foi visto, a grande maioria das crianças que apresentam sintomas de sibilância associados a infecções respiratórias de origem viral durante os três-quatro primeiros anos de vida não persiste com sintomas após esta idade. A explicação desse fenômeno está baseada na associação de dois fatores predisponentes importantes: vias aéreas de calibre pequeno (seja de caráter fixo, ou dinâmico, como comentado anteriormente), e grande freqüência de infecções respiratórias virais, pela imaturidade do sistema imunológico. À medida que as vias aéreas aumentam de calibre com o passar da idade e a resposta imune às infecções virais passa a ser mais competente, este grupo de crianças passa a ter menos sintomas de sibilância. Este grupo tem sido chamado por alguns autores de *sibilantes transitórios precoces*.

Um outro fenótipo de sibilantes seria composto também por *crianças não atópicas, que persistem sibilando* além dos três anos de idade. Este subgrupo de sibilantes, muito freqüente em nossos consultórios pediátricos, geralmente apresenta sintomas ocasionalmente, com quadros clínicos leves. Uma das possíveis explicações para este fenótipo é o de instabilidade/labilidade exageradas das vias aéreas a estímulos do meio ambiente (infecções virais, fumaça de cigarro, poeira domiciliar, mudanças bruscas de clima etc.). Isto se manifestaria clinicamente por exagero na variabilidade do calibre das vias aéreas (variabilidade elevada do pico de fluxo expiratório), talvez ligada a mecanismos de descontrole do tônus da musculatura lisa brônquica.

O subgrupo com maior risco de persistir com sintomas de sibilância durante um período maior de tempo e fazer quadros mais graves é o que apresenta características *atópicas*. Estas são, em geral, crianças que desde cedo na vida apresentam outros sinais clínicos de atopia, como dermatite atópica ou seborréica e história familiar (principalmente materna) de asma ou atopia. Este é o grupo de crianças onde, provavelmente, a intervenção medicamentosa precoce está melhor indicada. Na prática diária da clínica pediátrica é difícil identificar com alto nível de certeza quais as crianças com sibilância de repetição que se beneficiariam mais com um tratamento profilático precoce, porém, os fatores de risco associados mencionados ajudam em muito nesta decisão.

GENÉTICA E ASMA

As interações entre predisposição genética e influências ambientais são determinantes fundamentais da heterogeneidade de expressões clínicas da asma na infância. Hoje em dia há uma base científica sólida indicando que a asma tem um forte componente genético. Estudos em gêmeos mostraram que aproximadamente metade da suscetibilidade para desenvolver asma é determinada por influências genéticas. Estudos de análises de segregação têm, entretanto, demonstrado que a asma é uma condição poligênica e talvez não existam genes diretamente ligados à asma, e se estes existirem, são certamente de fraca influência. Em outras palavras, vários genes em associação com diferentes exposições ao meio ambiente são responsáveis pela asma em diferentes idades.

A definição de fenótipos de asma é um tema central em estudos genéticos, o que inclui a avaliação de familiares diagnosticados ou revisados previamente. As definições atuais da asma

descrevem as suas características fisiológicas, dando ênfase aos mecanismos inflamatórios. Porém, estes marcadores inflamatórios não são de ajuda prática no diagnóstico diferencial ou na identificação precoce da doença, pois geralmente são obtidos através de métodos relativamente invasivos e pouco validados. Uma vez que não há uma definição fenotípica uniforme de asma, os pesquisadores têm usado como alternativas o diagnóstico clínico de asma, fornecido pelo médico, dados de questionário sobre sintomas relevantes, a presença de hiper-reatividade brônquica (HRB), ou combinações de algumas dessas características. A maioria dos estudos que investigou os determinantes genéticos da asma tratou de fenótipos intermediários para a asma, ou seja, fenótipos quantitativos ou qualitativos que estão associados à asma e que são mais acessíveis a uma análise. Por isso é mais útil avaliar fenótipos associados à doença, tais como HRB e IgE sérica total, porque estes marcadores podem ser medidos objetivamente em todos os indivíduos de uma família.

Estudos de Agregação Familiar e em Gemelares

Os estudos de agregação familiar e os estudos em gêmeos fazem parte de um estágio exploratório inicial para verificar se existe um componente genético mensurável de alguma característica específica. Agregação familiar significativa entre asma e fenótipos associados, tais como HRB e IgE sérico total, foram descritos em vários estudos.

Estudos epidemiológicos recentes mostraram uma forte associação entre IgE sérico total e prevalência de asma em grandes populações. Nesses estudos, nenhum indivíduo com baixos níveis de IgE sérico apresentava asma. Sabe-se que os níveis de IgE sérico são agregados em famílias, e dados recentes do estudo da coorte pediátrica de acompanhamento de doenças respiratórias em Tucson mostraram que IgE sérica talvez seja controlada por genes principais co-dominantes. Estes resultados confirmam estudos realizados por outros pesquisadores, mas apesar dessa informação, o mecanismo de hereditariedade não está determinado.

A presença de agregação familiar para asma também tem sido observada através de estudos mostrando que um dos fenótipos de asma está presente em aproximadamente 25% dos filhos que tenham ao menos um dos pais com asma. Gêmeos monozigóticos (que compartilham 100% de seus genes) apresentam maior concordância para um fenótipo de doença, quando comparados a gêmeos dizigóticos (que compartilham, em média, 50% de seus genes, semelhante ao que ocorre com outros irmãos), o que evidencia a presença de um importante componente genético para a asma. Foi observada uma correlação aumentada de IgE sérico total e uma maior concordância de asma em gêmeos monozigóticos, quando comparados aos dizigóticos.

Análise de Segregação

Este é um método com várias limitações, principalmente em doenças complexas como a asma, porém, tem sua utilidade como modelo genético. Vários estudos indicam haver evidências de um caráter hereditário recessivo para níveis elevados de IgE sérico total, com diferentes achados na freqüência dos genes e níveis médios nos fenótipos de valores baixos e elevados de IgE. No estudo de famílias hispânicas e não hispânicas, de Martinez e cols. (1994) foi encontrado um modo de hereditariedade co-dominante em ambos os grupos étnicos, mostrando que é possível distinguir os transmissores (*carriers*) de genes dos familiares não afetados (isto apesar de existir uma superposição importante na distribuição dos níveis de IgE sérico total).

Há estudos de análise segregacional que revisaram outros fenótipos asmáticos ou alérgicos. Towney e cols. estudaram hiper-reatividade brônquica em resposta à metacolina, e concluíram que a distribuição bimodal da resposta brônquica não era devida à segregação em um *locus* autossômico único. Outros estudos mostraram existir um componente poligênico familiar muito importante em asma, sugerindo a presença de vários genes principais.

ESTUDOS DE LIGAÇÃO GÊNICA — SCREENING DO GENOMA COMPLETO

Nos últimos anos foram realizados vários estudos de *screening* em populações diferentes, os quais ajudaram a mapear os genes relacionados à asma e alergia. Cada um destes estudos evidenciou ligação a regiões cromossômicas específicas. O achado mais interessante é o de regiões com ligação em vários dos grupos ("regiões replicadas"), que incluem os cromossomas 5q, 6p, 11q, 12q, e 13q. Há também outras regiões, vistas em outras populações: 1, 2q, 3, 14, 9, 16, e 17q. Há pesquisas ainda mais recentes com outras regiões encontradas.

Marsh e cols. e Meyers e cols., recentemente publicaram estudos mostrando uma correlação entre níveis séricos de IgE em irmãos para alguns marcadores no cromossoma 5q. No entanto, enquanto o maior coeficiente de correlação observado por Marsh e cols. estava localizado na região do gene para a citoquina IL-4, Meyers e seu grupo reportam seu maior coeficiente de correlação com o marcador D5S436, que está localizado 10 milhões de bases distante da região do gene de IL-4. Estes resultados sugerem que existe mais de um *locus* no cromossoma 5q que participa da regulação dos níveis de IgE sérico em seres humanos, mas que o mecanismo hereditário e a exata localização do *loco* ou dos *locus* ligados a esses marcadores ainda estão para ser determinados.

Há várias regiões do genoma humano com probabilidade de genes suscetíveis. Entretanto, a evidência para uma ligação varia muito de população para população, provavelmente devido a efeitos de origem dos grupos, sua miscigenação e interação com o meio ambiente. Várias novas ligações estão sendo descritas e precisam ser confirmadas em outras populações. O que parece claro, como resultado dos estudos de ligação gênica, é que há múltiplos genes suscetíveis para asma e alergia.

ESTUDOS ASSOCIATIVOS DE GENES CANDIDATOS

Enquanto os estudos de ligação gênica são feitos em grupos familiares, estudos de associação são realizados tomando-se como base indivíduos não relacionados (afetados e não afetados). Estes estudos são feitos para verificar se existe um maior risco de doença como resultado da presença de um alelo de suscetibilidade ou para investigar o papel de um alelo de "gravidade" que poderia afetar a progressão da doença ou até a resposta ao tratamento. É muito difícil escolher a população de controle, pois os indivíduos precisam ser pareados para qualquer variável que possa influenciar os resultados, como por exemplo: idade, sexo e grupo étnico. Deve-se determinar *a priori* a justificativa para estes estudos de associação, pois há muitos genes candidatos potenciais para doenças comuns. Genes candidatos podem ser posicionais (em uma região de ligação) ou funcionais, onde há um efeito conhecido do gene em uma função biológica.

Um exemplo de gene candidato que pode se relacionar com gravidade da doença é o do receptor beta-2-adrenérgico, localizado no cromossomo 5q. Os estudos recentes sugerem que indivíduos homozigóticos para Gly16 têm maior probabilidade de apresentar asma mais grave. Além disso, um estudo recente sugere que polimorfismos no gene do receptor beta-2-adrenérgico podem ser importantes para determinadas respostas terapêuticas (farmacogenética).

GENÔMICA FUNCIONAL

É um outro tipo de investigação genética com potencial para identificar genes de asma. Avanços recentes em tecnologia molecular permitiram a identificação de milhares de genes simultaneamente. Há, por exemplo, estudos comparando genes de indivíduos alérgicos, que são expressos diferentemente antes e após a exposição a alérgenos, com o objetivo de indicar possíveis genes de doença.

Interações Gene-meio Ambiente

O paradigma atual da patogenia da asma está diretamente ligado ao conceito de interação gene-meio ambiente. Isto quer dizer que pessoas que apresentam asma são geneticamente predispostas ao mesmo tempo que recebem um estímulo ambiental apropriado. Estas interações podem ser avaliadas em estudos de caso-controle e de coorte, assim como em estudos genéticos de base familiar. A hipótese básica é que indivíduos com diferentes genótipos relacionados à asma apresentarão diferentes sensibilidades a exposições ambientais.

BIBLIOGRAFIA

1. Blair H. Natural history of childhood asthma: 20 years follow-up. Arch Dis Child 52:613-19, 1977.
2. Blumenthal MN, Namboodiri KK, Mendel NR, Gleich GJ, Elston RC, Yunis EJ. Genetic transmission of serum IgE levels. Am J Med Genet 10:219-228, 1981.
3. Burrows B, Martinez FD, Halonen M, Barbee RA, Cline MG. Association of asthma with serum IgE levels and skin test reactivity to allergens. N Engl J Med 320:271-76, 1989.
4. Burrows B, Sears MR, Flannery ED, Herbison GP, Holdaway MD, Silva PA. Relation of the course of bronchial responsiveness from age 9 to age 15 to allergy. Am J Respir Crit Care 152:1302-06, 1995.
5. Colasurdo GN, Hemming VG, Prince GA, Loader JE, Graves JP, Larsen GL. Human respiratory syncytial virus affects nonadrenergic noncholinergic inhibition in cotton rat airways. Am J Physiol 268:L1006-11, 1995.
6. Daniels SE, Battacharrya S, James A, Leaves NI, Young A, Hill MR, et al. A genome-wide search for quantitative loci underlying asthma. Nature 383:247-50, 1996.
7. Drazen J. Clinical pharmacology of leukotriene receptor antagonists and 5-lipoxygenase inhibitors. Am J Respir Crit Care Med157(Suppl):S233-7, 1998.
8. Duff AL, Pomeranz ES, Gelber LE, Price GW, Farris H, Hayden FG, Platts-Mills TA, Heymann PW. Risk factors for acute wheezing in infants and children: viruses, passive smoke, and IgE antibodies to inhalant allergens. Pediatrics 92(4):535-540, 1993.
9. Duffy DL, Martin NG, Battistutta D, Hopper JL, Mathews JD. Genetics of asthma and hay fever in Australian twins. Am Rev Respir Dis 142:1351-1358, 1990.
10. Duffy DL, Nicholas MG, Battistutta D, Hooper JL, Mathews JD. Genetics of asthma and hay fever in Australian twins. Am Rev Respir Dis 142:1351-8, 1990.
11. Glezen WP, Paredes A, Allison JE, Taber LH, Frank AL. Risk of respiratory syncytial virus infections for infants from low-income families in relation to age, sex, ethnic group, and maternal antibody level. J Pediatr 98:702-15, 1981.
12. Green SA, and Ligget SB Beta-2 receptor agonists. In: The Genetics of Asthma. Eds.: Ligget S and Meyers D. Marcel Decker, pp. 67-90, 1996.
13. Holberg CJ, Elston RC, Halonen M, Wright AL, Taussig LM, Morgan WJ, Martinez FD. Segregation analysis of physician-diagnosed asthma in hispanic and non-hispanic white families: A recessive component? Am J Respir Crit Care Med 154:144-150, 1996.
14. Holberg CJ, Wright AL, Martinez FD, Morgan WJ, Taussig LM. Child day care, smoking by caregivers, and lower respiratory tract illness in the first three years of life. Pediatrics 91:885-92, 1993.
15. Holberg CJ, Wright AL, Martinez FD, Ray CG, Taussig LM, Lebowitz MD. Risk factors for respiratory syncytial virus-associated lower respiratory illnesses in the first year of life. Am J Epidemiol 133:1135-51, 1991.
16. Hopp RJ, Bewthra AK, Watt GD, Nair NM, Townley RG. Genetic analysis of allergic disease in twins. J Allergy Clin Immunol 73:265-70, 1984.
17. Hopp RJ, Bewtra A, Biven R, Nair NM, Townley RG. Bronchial reactivity pattern in nonasthmatic parents of asthmatics. Ann Allergy 61:184-6, 1988.
18. Longo G, Strinati R, Poli F, Fumi F. Genetic factors in nonspecific bronchial reactivity. Arch Pediat Adolec Med 141:331-4, 1987.
19. Marsh DG, Neely JD, Breazeale DR, Ghosh B, Freidhoff LR, Ehrlish-Kantsky E, Schon C, Krishnaswarny G, Beaty TM. Linkage analysis of IL-4 and other chromosome 5q 31.1 markers and total serum IgE concentrations. Science 264:1152-1156, 1994.

20. Martin AJ, McLennan LA, Landau LI, Phelan PD. The natural history of childhood asthma to adult life. Br Med J 280:1397-1400, 1980.
21. Martinez FD, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ, Wright AL, Taussig LM. Evidence for mendelian inheritance of serum IgE levels in Hispanic and non-Hispanic White families. Am J Hum Genet 5:555-565, 1994.
22. Martinez FDA, Wright AL, Taussig LM, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ et al. Asthma and wheezing in the first six years of life. N Engl J Med 332:133-138, 1995.
23. McConnochie KM, Roghmann KJ. Predicting clinically significant lower respiratory tract illness in childhood following mild bronchiolitis. Am J Dis Child 139:625-31, 1985.
24. Meyers DA, Postma DS, Panhuysen CI, Xu J, Amelung PJ, Levitt RC, Bleecker ER. Evidence for a locus regulating total serum IgE levels mapping to chromosome 5q. Genomics 23:464-470, 1994.
25. Murray M, Webb MSC, O'Callaghan C, Swarbrick AS, Milner AD. Respiratory status and allergy following bronchiolitis. Arch Dis Child 62:482-87, 1992.
26. Oswald H, Phelan PD, Lanigan A, Hibbert M, Bowes G, Olinsky S. Outcome of childhood asthma in mid-adult life. Br Med J 309:95-96, 1994.
27. Panhuysen CI, Bleeker ER, Koeter GH, Meyers DA, Postma DS. Characterization of obstructive airway disease in family members of probands with asthma: an algorithm for the diagnosis of asthma. Am J Respir Crit Care Med 157:1734-42, 1998.
28. Pattemore PK, Johnstone SL, Bardin PG. Viruses as precipitants of asthma symptoms: I, epidemiology. Clin Exp Allergy 22:325-36, 1992.
29. Pullan CR, Hey EN. Wheezing, asthma and pulmonary dysfunction 10 years after infection with respiratory syncytial virus. BMJ 284:165-69, 1982.
30. Reihsaus E, innis M, MacIntyre N, Ligget SB. Mutations in the gene encoding for the beta-2 adrenergic receptor in normal and asthmatic subjects. AM J Respir Cell Mol Biol 8:334-9, 1993.
31. Roorda RJ, Gerritsen J, van Aalderen WMC, Shouten JP Veltman JC, Weiss ST, Knol K. Risk factors for the persistence of respiratory symptoms in chidhood asthma. Am Rev Respir Dis 148:1490-95, 1993.
32. Sears MR, Burrows B., Flannery EM, Herbison GP, Hewitt CJ, Holdaway MD. Relation between airway responsiveness and serum IgE in children with asthma and in apparently normal children. N Eng J Med 325:1067-1071, 1991.
33. Sibbald B, Turner-Warwick M. Factors influencing the prevalence of asthma among first degree relatives of extrinsic and intrinsic asthmatics. Thorax 34:332-7, 1979.
34. Sigurs N, Bjarnason R, Sigurbergsson F, Kjellman B, Bjorkstén V. Asthma and immunoglobulin E antibodies after respiratory syncytial virus bronchiolitis: a prospective cohort study with matched controls. Pediatrics 95:500-05, 1995.
35. Sly PD, Hibbert ME. Childhood asthma following hospitalization with acute viral bronchiolitis in infancy. Pediatr Pulmonol 7:153-58, 1989.
36. Stein RT, Holberg CJ, Sherrill D, Wright AL, Morgan WJ, Taussig LM, Martinez FD. Influence of parental smoking on respiratory symptoms during the first decade of life. Am J Epidemiol 149:1030-7, 1999.
37. Stein RT, Sherrill D, Morgan WJ Holberg CJ, Halonen M, Taussig LM, Wright AL, Martinez FD. Respiratory Syncytial Virus in early life and risk of wheeze and allergy by age 13 years. Lancet: 354:541-45, 1999.
38. Stein RT,, Holberg CJ, Morgan WJ, Wright AL, Taussig LM, Martinez FD. Peak flow variability, methacholine responsiveness and atopy as markers for detecting different wheezing phenotypes in childhood. Thorax 52:946-52, 1997.
39. Taussig LM, Holberg CJ, Wright AL. Prospective study of wheezing during the first three years of life. Am Rev Respir Dis 147:A375, 1993.
40. Tepper RS, Morgan WJ, Cota W, Wright AL, Taussig LM. Physiologic growth and development of the lung during the first year of life. Am Rev Resp Dis 134:513-1, 1986.
41. Townley RG, Bewthra A, Wilson AF, Hoop RJ, Elston RC, Nair N, et al. Segregation analysis of bronchial response to methacholine inhalation challenge in families with and without asthma. J Allergy Clin Immunol 77:101-7, 1986.
42. Welliver RC. The role of RSV IgE in recurrent wheezing and asthma. In: Cloutier MM, ed. RSV and asthma: is there a link? American Thoracic Society pp. 21-27, 1998.

43. Wiesch DG, Meyers DA, Bleeker ER, Samet JM. Classification of the asthma phenotype in genetic studies. Em: Ligget SB, Meyers DA, editors. The Gentics of Asthma. New York: Marcel Decker, pp. 421-39, 1996.
44. Wright AL, Taussig LM, Ray CG, Harrison HR, Holberg CJ. The Tucson Children's respiratory study, II: lower respiratory tract illnesses in the first year of life. Am J Epidemiol 129:1232-46, 1989.
45. Yunginger JW, Reed CE, O'Connel EJ, Melton J, O'Fallon WM, Silverstein MD. A community-based study of the epidemiology of asthma. Incidence rates, 1964-1983. Am Rev Respir Dis 146:888-894, 1992.

Asma:
Conceito e Fisiopatologia

Maria Cândida Rizzo

CONCEITO

A asma constitui-se em um processo heterogêneo, com considerável variabilidade em seus fenótipos. É causada e controlada por numerosos fatores, genéticos e ambientais, muitos dos quais talvez não tenhamos conhecimento. Esta heterogeneidade sugere que a asma seja reconhecida como uma síndrome e não propriamente como uma doença.

Classicamente, a asma inclui a presença de inflamação, hiper-responsividade e obstrução reversível das vias aéreas.

Recentemente, dividem-se os agentes ativadores da asma em indutores e provocadores. Indutores são agentes que, além de aumentarem a gravidade da asma, também influenciam no processo inflamatório. Podem ser representados por alérgenos, vírus respiratórios e agentes ocupacionais. Os agentes provocadores influenciam a obstrução das vias aéreas de uma maneira aguda, levando ao broncoespasmo. Não necessariamente causam inflamação ou estimulam sua manutenção. Como exemplos estão o exercício, os irritantes, a aspirina em pacientes sensíveis e os fatores emocionais.

FISIOPATOLOGIA

As características histopatológicas da asma incluem lesão epitelial das vias aéreas, fibrose de membrana sub-basal, infiltração multicelular e edema.

A inflamação que ocorre na asma envolve múltiplas células, como mastócitos, neutrófilos, eosinófilos, macrófagos, basófilos, linfócitos e células epiteliais.

LINFÓCITOS

Os linfócitos T são importantes células reguladoras e efetoras das respostas imunológicas.

Os mecanismos imunoefetores mediados pelas células T são agrupados em dois tipos, T_H1 ou T_H2. As células T_H1 e T_H2 representam duas formas polarizadas de respostas imunológicas, mediadas por células T_HCD4^+. Esta classificação é baseada no perfil de secreção de citocinas, primeiramente descrito em camundongos. As células T humanas são geralmente menos polarizadas do que as células T de camundongos. As células tipo T_H1 secretam interleucina-2 (IL-2),

fator de necrose tumoral-α (TNF-α) e interferon-γ (INF-γ), altamente protetores contra infecções por parasitas intracelulares. As células T_H2, por outro lado, produzem IL-4 e IL-13 que estimulam a produção da imunoglobulina E (IgE). Os linfócitos tipo T_H2 e seus produtos (IL-4, IL-5), contribuem também para as alterações patológicas encontradas nas doenças atópicas das vias aéreas.

Os mecanismos responsáveis pela expansão diferencial de células tipo T_H1 e T_H2, não são totalmente conhecidos. Tem-se considerado o possível papel das células apresentadoras de antígeno (APC), do repertório de células T e de fatores solúveis presentes no microambiente, no momento da apresentação do antígeno.

A ativação dos linfócitos T nas vias aéreas, estimulando a produção de mediadores e citocinas inflamatórias, é dependente da presença de alérgenos inalatórios. Os complexos peptídeo-MHC são reconhecidos, quando presentes na superfície das células apresentadoras de antígeno (APCs) e estimulam as células T a se proliferarem e diferenciarem. O reconhecimento dos complexos peptídeo-MHC, pelo receptor das células T (TCR), gera o primeiro sinal necessário para a sua proliferação e diferenciação. O segundo sinal envolve interações entre proteínas de membrana da célula apresentadora de antígeno e receptores na célula T. Interações envolvendo moléculas co-estimulatórias e atuando como possíveis sinais regulatórios para o desenvolvimento de respostas T_H1/T_H2, incluem: B7.1 (CD80)/B7.2 (CD86)-CD28; CD40-CD40 L; CD54-LFA-1 (Fig. 11.1.).

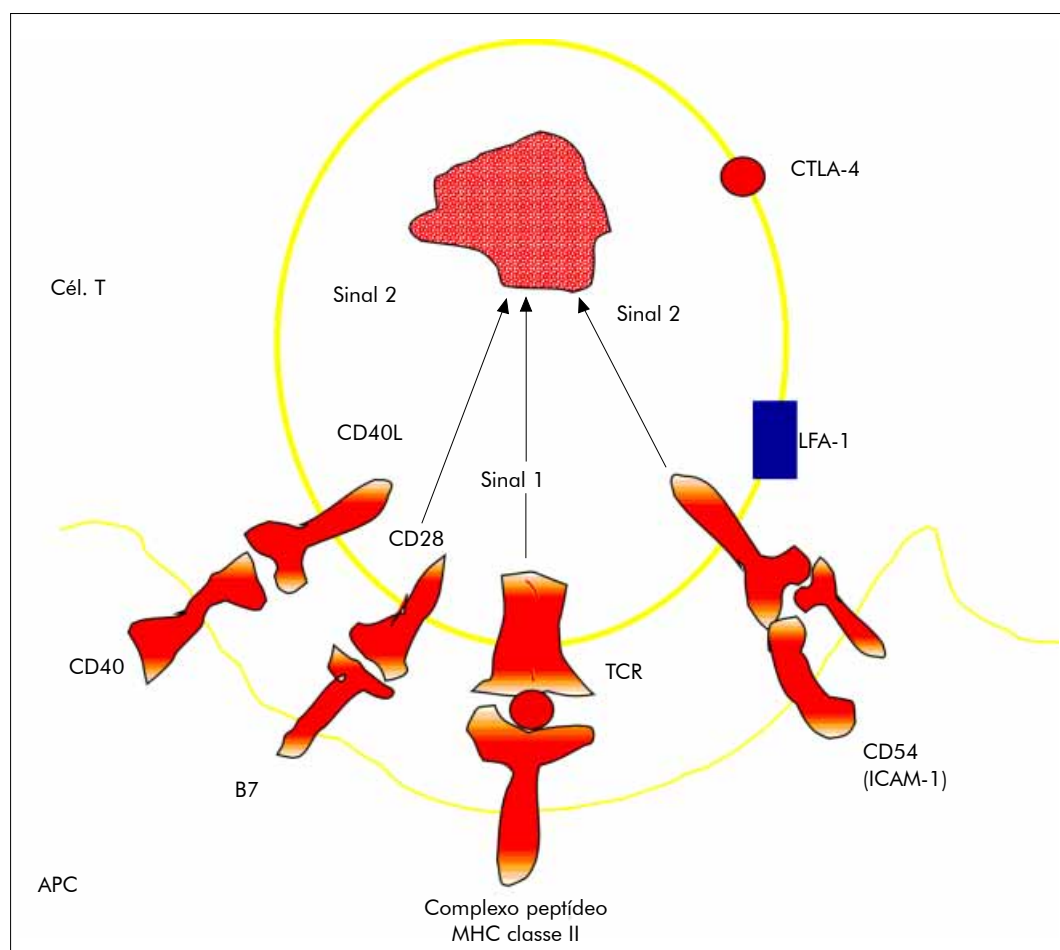



Fig. 11.1 — *As células T devem receber dois tipos de sinais das APCs para sua ativação.*

Na ausência da co-estimulação, a apresentação do antígeno ao TCR leva à anergia de células T (ausência de resposta) ou predispõe sua apoptose (morte celular programada).

Um sinal negativo entre as células apresentadoras de antígeno e as células T é dado por uma segunda molécula co-estimulatória, denominada CTLA-4, quando em ligação com B7 (CD80 ou CD86). Há evidências experimentais de que indivíduos atópicos apresentam menor expressão de CTLA-4 em comparação a indivíduos não atópicos. Como conseqüência, nos atópicos haveria um prolongado estímulo imunológico (doença).

Quase todas a células do organismo humano têm condições de atuar como apresentadoras de antígeno às células T ("amadoras"). As células apresentadoras de antígeno "profissionais", isto é, as que apresentam o peptídeo ligado ao MHC e expressam proteínas na superfície, gerando o segundo sinal de ativação para as células T, são representadas pelas células dendríticas. Estas células estão localizadas nas superfícies corporais (ex.: pele), onde ocorre o primeiro encontro do antígeno com o sistema imunológico. Após a captura do antígeno, as células dendríticas migram para os orgãos linfóides na busca de linfócitos T. A resposta imunológica começa então nos órgãos linfóides, em regiões conhecidas como "áreas de células T". Uma vez ativadas, as células T encaminham-se aos tecidos para eliminar os patógenos ou interagir com células B para auxiliar na produção de anticorpos. Em outras palavras, as células dendríticas iniciam a resposta imunológica, que é conduzida por outros tipos de células.

Pacientes atópicos com asma apresentam maior número de células dendríticas intra-epiteliais, comparativamente a indivíduos não atópicos. As células dendríticas expressam receptores de alta e baixa afinidades para IgE (FcεRI e FcεRII). Estes receptores facilitam a captura do alérgeno e sua apresentação .

Há um consenso a respeito do papel assumido pela IL-4, no sentido de desviar a diferenciação das células T para células produtoras de citocinas, predominantemente do tipo T_H2 . A IL-4 induz também o desenvolvimento de células CD8+, aptas a produzir IL-4 (células T_H2). Por outro lado, a IL-12 representa a citocina mais importante no favorecimento da diferenciação de células T em células tipo T_H1.

A IL-13 divide muitas funções biológicas com a IL-4, como a promoção de crescimento sobre as células B e a indução da síntese de IgE e IgG4. A IL-13, assim como a IL-4, através de sua capacidade de diminuir a produção de IL-12 e INF-γ, pode favorecer a geração de respostas predominantemente do tipo T_H2 . Entretanto, as atividades biológicas da IL-13 são mais restritas que as da IL-4. Por exemplo, a IL-13 não atua diretamente nas células T humanas. As interleucinas-4 e 13 induzem a síntese de IgE, *in vitro*, em culturas de células mononucleares derivadas de sangue periférico, de tonsilas e do baço. A produção de IL-4 e IL-13 não é restrita a células T. A IL-4 pré-formada é expressa em mastócitos humanos e os basófilos são grandes produtores desta interleucina.

A produção de IgE por células B requer não apenas a presença de IL-4 ou IL-13, mas também uma interação física entre células T e B, envolvendo moléculas de superfície e adesão. A interação CD40 (linfócito B)/ligante do CD40 (CD40 L) é fundamental na indução do *switch* de classe das células B, para a produção de IgE. Uma vez ativadas, as células T expressam CD40 L e induzem as células B a expressarem CD80. A subseqüente interação entre CD80 e seu ligante CD28 aumenta a produção de citocinas e a expressão de CD40 L, pelas células T. Entre as moléculas de superfície, expressas na célula T, estão o LFA-1, o CD2 (T11), o CD4 (T4) e o CD8 (T8). O ICAM-1 é o ligante para o LFA-1, o LFA-3 liga-se ao CD2 e as moléculas MHC classe II e classe I interagem, respectivamente, com linfócitos CD4 e CD8.

MASTÓCITOS

Os mastócitos são provenientes de células progenitoras da medula óssea, sendo encontrados em grandes quantidades nas vias aéreas de asmáticos. Estas células apresentam receptores de superfície (FεRI) que determinam uma alta afinidade de ligação à porção Fc da IgE.

A ativação de mastócitos sensibilizados com IgE, após o encontro do antígeno específico, leva à secreção de uma variedade de mediadores bioativos, incluindo: a) mediadores pré-formados, estocados nos grânulos citoplasmáticos (histamina, heparina, proteases neutras), b) produtos lipídicos rapidamente sintetizados (prostaglandina D2 e leucotrieno C4) e c) citocinas (fator estimulador de colônias de macrófagos e granulócitos, INF-γ, IL-3, IL-4, IL-5 e IL-6). As várias substâncias químicas liberadas por mastócitos ativos podem induzir sintomas alérgicos, assim como a migração de eosinófilos, basófilos e de outras células aos tecidos, causando inflamação. A histamina talvez seja o mais conhecido mediador químico pré-formado rapidamente liberado pela ativação dos mastócitos. Conhece-se menos sobre as proteases, que também são pré-formadas nos grânulos secretores dos mastócitos. Em associação, estas enzimas representam os principais componentes protéicos dos mastócitos, sendo responsáveis por até 20-25% do conteúdo protéico total. A triptase é particularmente notável por sua abundância nos mastócitos. Os mastócitos que contêm somente triptase são conhecidos como MC_T, enquanto que os que contêm todas as enzimas são os MC_{TC}. As células MC_T são os principais componentes dos tecidos alveolares e da mucosa do intestino delgado e as células MC_{TC} encontram-se na pele e na conjuntiva ocular.

São muitas as atividades biológicas da triptase, relevantes na asma. A triptase parece potencializar a ação da histamina e de outros agonistas da contração, levando a uma hiper-responsividade da musculatura lisa na asma. Os mastócitos modulam a atuação dos neuropeptídeos, devido à sua proximidade anatômica com nervos peptidérgicos. A triptase humana tem a capacidade de hidrolisar rapidamente o peptídeo vasoativo intestinal (VIP) e o peptídeo metionina-histidina (PHM), o que não ocorre com a substância P. Como o VIP e a PHM são potentes broncodilatadores, sua degradação em conjunto com a presença inalterada de taquicininas, pode contribuir para o aumento da responsividade brônquica associada à asma. A triptase é capaz de hidrolisar o quininogênio para produzir bradicinina, substância com potente ação no aumento da permeabilidade vascular, além de atuar como broncoconstritora. A triptase aumenta a expressão de ICAM-1 e a liberação de IL-8. Como conseqüência, há um maior recrutamento de leucócitos ao epitélio. O dano causado por estas células pode contribuir para o ciclo de lesões e fibrose. A triptase pode estar envolvida no processo de reparação epitelial através da estimulação da proliferação de fibroblastos e na produção de colágeno tipo I (Fig. 11.2).

EOSINÓFILOS

Os eosinófilos são granulócitos derivados da medula óssea e implicados nos processos inflamatórios de origem alérgica ou não.

Possuem um repertório variado de respostas funcionais e de capacidades efetoras, incluindo a liberação de proteínas citotóxicas pré-formadas em grânulos, a produção de ânions superóxidos, a biossíntese de leucotrienos e a produção de citoquinas.

O caráter acidófilo dos grânulos eosinofílicos é a característica principal na diferenciação dos eosinófilos de outros granulócitos, como os neutrófilos. Entre outras características morfológicas dos eosinófilos encontram-se um diâmetro ligeiramente maior que os neutrófilos e um núcleo bilobulado.

Em situações de normalidade, os eosinófilos são escassos no sangue periférico, enquanto que no tecido inflamatório alérgico são as células predominantes. Uma vez nos tecidos, os eosinófilos concentram-se sobretudo nas superfícies mucosas, incluindo a mucosa nasal e a mucosa do epitélio brônquico.

Os eosinófilos separam-se em populações de maior (normodensos) ou de menor densidade (hipodensos). Os eosinófilos hipodensos representam o fenótipo mais provavelmente associado com o estabelecimento de patologia tissular, nas enfermidades inflamatórias. Os eosinófilos hipodensos produzem LTC4, que em associação ao LTD4 e ao LTE4, atuam como potentes broncoconstritores e produtores de muco.

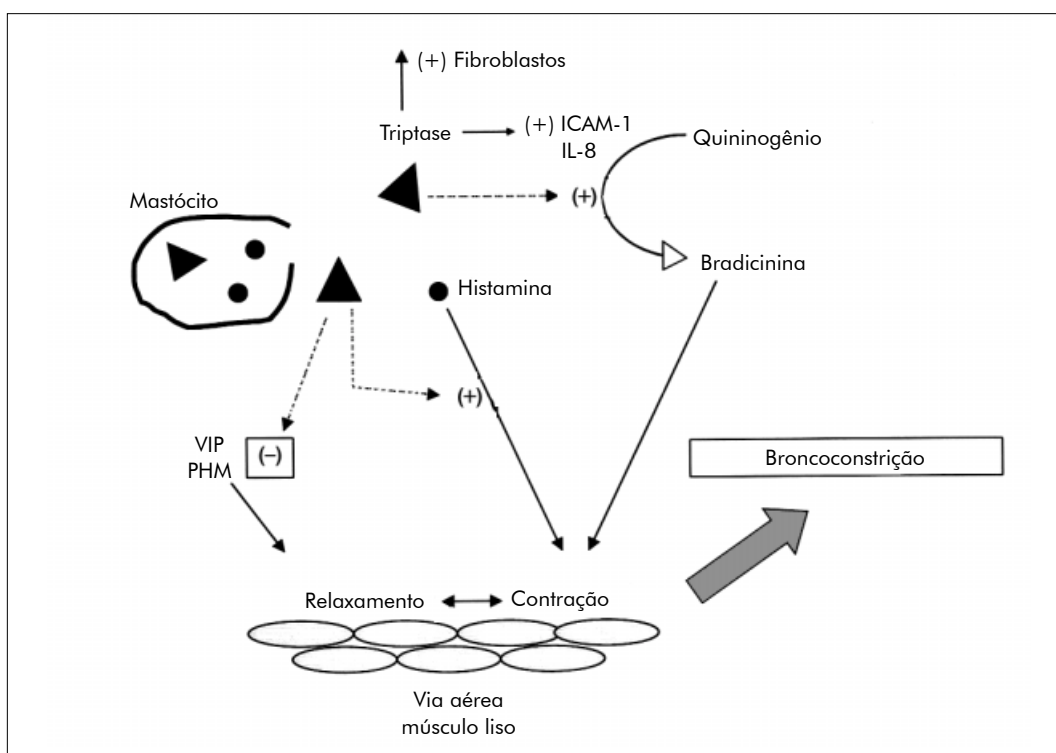



Fig. 11.2 — *Atividades da triptase na asma.*

Os eosinófilos ativados produzem fator ativador de plaquetas (PAF), com atividades broncoconstritoras e quimiotáticas para leucócitos. Os eosinófilos estimulados podem atuar como apresentadores de antígeno, ao expressarem o antígeno classe II do complexo de histocompatibilidade, HLA-DR.

Os eosinófilos apresentam grânulos em seu interior, que contêm proteínas: proteína catiônica eosinofílica (ECP), proteína básica principal (MBP), neurotoxina derivada dos eosinófilos (EDN) e peroxidase eosinofílica (EPO). A ECP e a EPO têm origem apenas nos eosinófilos, enquanto que pequenas quantidades de EDN são encontradas em neutrófilos e de MBP, em basófilos.

Quando estimulados, os eosinófilos degranulam e liberam os componentes citotóxicos de seus grânulos. Tanto a ECP e especialmente a MBP, são altamente tóxicas para as células epiteliais respiratórias de mamíferos, *in vitro*. Estudos, *in vivo*, apontam para o importante papel da MBP na patogenia da asma.

O recrutamento das células inflamatórias aos locais da inflamação alérgica envolve uma série de eventos, incluindo adesão às células epiteliais, migração transendotelial e subseqüente movimento quimiotático. Para a saída das células inflamatórias dos vasos sangüíneos em direção aos tecidos, é necessário inicialmente que haja adesão celular aos receptores que se encontram no lúmen das células endoteliais vasculares.

Moléculas de adesão são glicoproteínas expressas nas superfícies das células com a função de mediar o contato entre duas células ou entre a célula e a matriz extracelular. Algumas moléculas de adesão servem ainda como moléculas sinalizadoras, influenciando várias funções celulares.

As moléculas de adesão dividem-se em famílias, sendo as três mais envolvidas nos processos inflamatórios representadas por: 1) as integrinas; 2) a superfamília das imunoglobulinas e 3) as selectinas (vide Capítulo 25).

O processo de adesão celular envolve uma seqüência de eventos, iniciada pelo rolamento dos leucócitos no endotélio. O rolamento dos neutrófilos é mediado pelas três selectinas: selectina P, E e L. A selectina P é expressa na membrana das células endoteliais, minutos após o estímulo. Além dos neutrófilos, as células T CD4+ podem também ligar-se à selectina P. A selectina E, também presente na superfície das células endoteliais, intervém no rolamento de neutrófilos, eosinófilos e células T, sendo expressa após algumas horas do estímulo inicial. A selectina L expressa-se em todos os leucócitos, que se ligam então às células endoteliais ativadas.

Em seguida, há uma ligação mais firme do leucócito às células endoteliais, através de interações das integrinas com a molécula de adesão intercelular-1 (ICAM-1 ou CD54) ou à molécula de adesão celular vascular-1 (VCAM-1), expressas pelas células endoteliais.

A ligação da célula T ao ICAM-1 é mediada pelo antígeno associado à função do leucócito (LFA-1), enquanto que os neutrófilos e eosinófilos ligam-se ao ICAM-1 via LFA-1 (CD11a/CD18) e Mac-1 (CD11b/CD18). Nesta fase de ativação, os eosinófilos e células T expressam também o antígeno VLA-4, que pode se ligar adicionalmente ao VCAM-1. Na inflamação alérgica, a expressão de VCAM-1 nas células endoteliais está aumentada pela atuação de citocinas como a interleucina-4 (IL-4), a IL-13 e o fator de necrose tumoral-α (TNF-α).

O próximo passo, consiste na migração do leucócito através do endotélio, mecanismo que é denominado de migração transendotelial ou diapedese (Fig. 11.3).

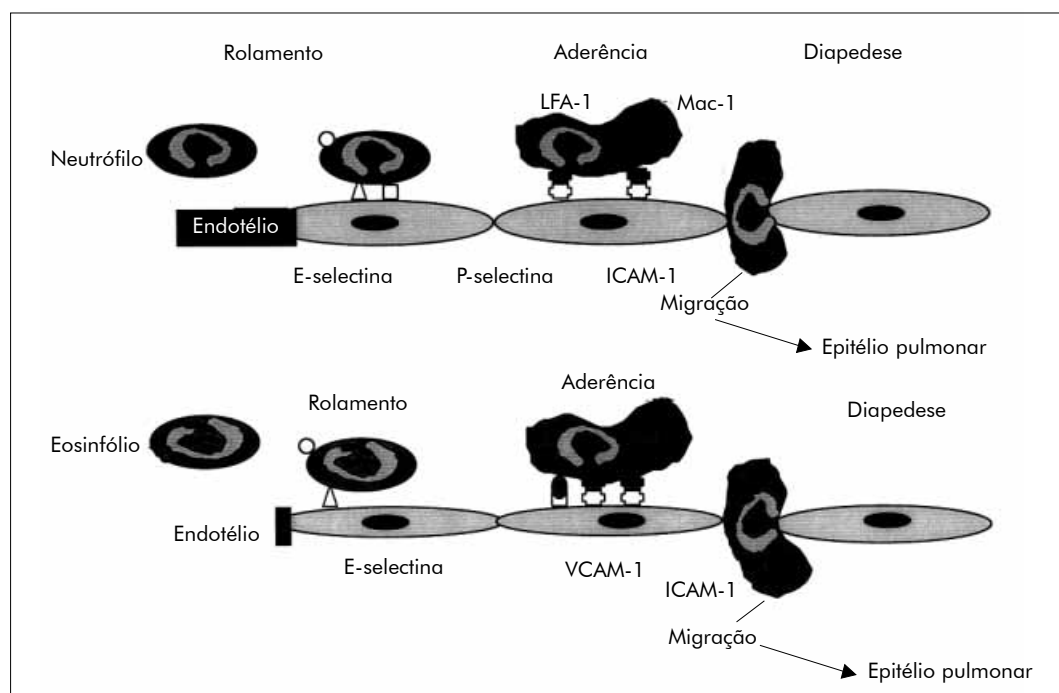



Fig. 11.3 — *Células inflamatórias e moléculas de adesão na asma.*

Células Epiteliais

Atualmente reconhece-se o amplo papel do epitélio das vias aéreas na asma, atuando além de uma barreira física à penetração de antígenos. As células epiteliais apresentam grande importância na modulação da resposta inflamatória. Entre as várias classes de moléculas produzidas pelo epitélio, encontram-se as citocinas, quimoquinas, mediadores lipídicos e peptídeos, espécies reativas de oxigênio, enzimas catabólitas e inibidores enzimáticos.

Na vigência de doenças inflamatórias, a produção epitelial de citocinas pode levar ao recrutamento e ativação de células inflamatórias às vias aéreas. As citocinas sintetizadas e liberadas pelo epitélio podem ser agrupadas em fatores estimuladores de colônias (GM-CSF), citocinas pleiotrópicas (IL-6, IL-11), quimoquinas (IL-8, RANTES, eotaxina, MCP-4, IL-16) e fatores de crescimento (TGF-α e TGF-β).

As quimoquinas compreendem um novo grupo de citocinas quimiotáticas, divididas em dois grupos principais, de acordo com sua seqüência de aminoácidos, designados como C-X-C ou família α e C-C ou família β. A IL-8 é uma quimoquina α, quimiotática para neutrófilos, para alguns tipos de linfócitos T e de eosinófilos ativados. A IL-8 é produzida por monócitos, macrófagos alveolares, fibroblastos, linfócitos, células epiteliais, células endoteliais e neutrófilos. O RANTES, a eotaxina e a MCP-4 são quimoquinas da família β, capazes de atrair eosinófilos para as vias aéreas durante o processo alérgico. A produção de RANTES e de eotaxina aumenta pela ação de virus, TNF-α ou IFN-γ. A IL-16 é uma quimoquina que não pertence a nenhuma das famílias descritas, atuando como um importante quimiotático para células CD4+.

No decorrer do processo inflamatório, além de quimoquinas, as células epiteliais expressam moléculas de adesão, como o ICAM-1. O ICAM-1 é o receptor para o mais importante subtipo de rinovírus. Seu aumento de expressão na asma poderia contribuir para a ocorrência de exacerbações induzidas por vírus. A infecção de células epiteliais por rinovírus resulta na ativação de fatores de transcrição, NF-KB e AP-1. Como conseqüência, há um aumento na expressão de seu próprio receptor (ICAM-1), de quimoquinas (IL-8, RANTES) e a maior expressão de VCAM-1.

As células epiteliais das vias aéreas humanas têm a habilidade de converter o ácido araquidônico em uma série de mediadores lipídicos da inflamação.

Entre os mediadores lipídicos encontram-se os leucotrienos, sintetizados através da cascata do ácido araquidônico, em células inflamatórias, como eosinófilos, mastócitos, basófilos e macrófagos. O primeiro passo envolve a clivagem enzimática do ácido araquidônico pela fosfolipase A2, a partir da porção fosfolipídica da membrana celular. O ácido araquidônico pode então ser convertido em prostaglandinas e tromboxanes, através da ação da ciclooxigenase, ou em leucotrienos pela ação da 5-lipooxigenase. A ativação da 5-lipooxigenase depende de sua ligação a uma proteína de membrana, denominada proteína ativadora da 5-lipooxigenase (FLAP). Ocorre então a conversão do ácido araquidônico em um intermediário instável, denominado ácido 5-hidroperoxi-eicosatetranóico (5-HPETE), subseqüentemente convertido em leucotrieno A4 (LTA4). O LTA4 é hidrolisado em LTB4 ou convertido em LTC4, através da ação da enzima LTC4 sintase. O LTC4 é então transportado para fora da célula, onde é convertido em LTD4 ou LTE4. Os cisteinil-leucotrienos (LTC4, LTD4 e LTE4) ligam-se ao receptor de LTD4, conhecido como Cys LT1. Eles compreendem o que antigamente designavam-se substâncias de reação lenta da anafilaxia (SRS-A). O LTB4 é produzido principalmente pelos neutrófilos e sua principal atividade biológica parece ser a quimioatração das células inflamatórias (Fig. 11.4).

Há evidências de que os cisteinil-leucotrienos ocupam um papel importante na patogenia da asma brônquica. Influenciam o tônus das vias aéreas atuando como agentes indutores de broncoespasmo e de hiper-responsividade brônquica. São também responsáveis pela infiltração de células inflamatórias, incluindo eosinófilos e neutrófilos, além do edema de mucosa e da secreção aumentada de muco. Os cisteinil-leucotrienos são os mediadores mais importantes na patogênese do broncoespasmo induzido por exercício, em asmáticos.

O ácido araquidônico é também metabolizado nas células epiteliais pela via da ciclooxigenase.

A ciclooxigenase (COX) existe em duas isoformas denominadas COX-1 e COX-2. A COX-1 é um constituinte celular, sendo expressa em condições normais. É responsável pela produção de prostaglandinas em circunstâncias fisiológicas. Por outro lado, a COX-2 é associada à inflamação. As citocinas pró-inflamatórias são capazes de induzir a COX-2 em células das vias

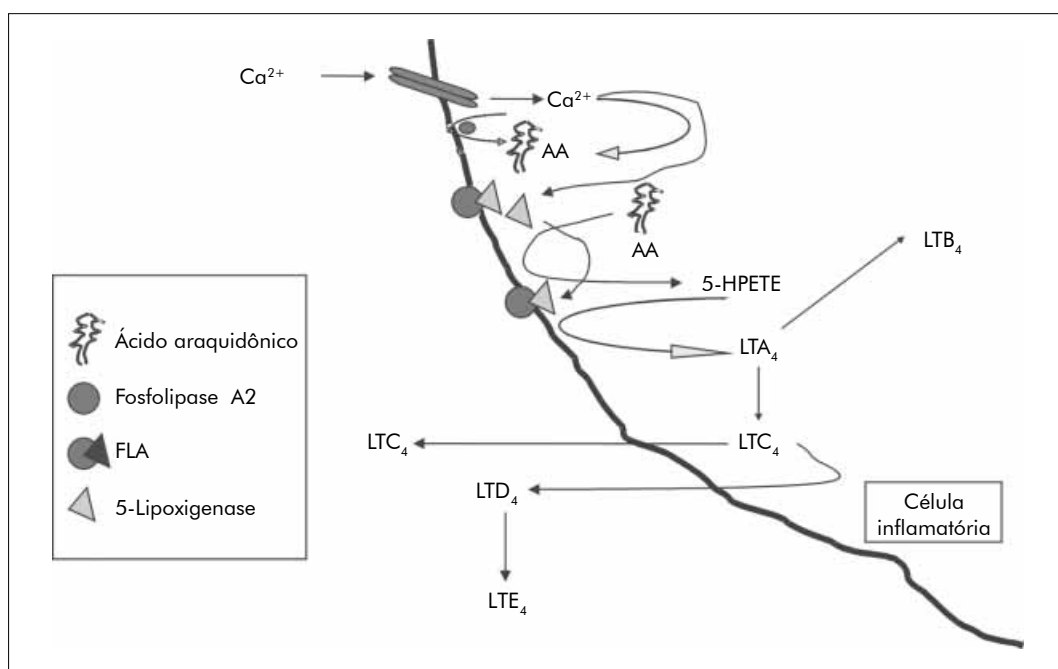



Fig. 11.4 — *Biossíntese dos leucotrienos.*

aéreas, *in vitro*. Fora das vias aéreas, a COX-2 pode ser induzida por estímulos como o LPS e por citocinas pró-inflamatórias.

Não é bem estabelecido se a indução de COX-2, com a conseqüente produção de prostaglandinas, constitui-se em um fator benéfico ou deletério na asma. A PGE2 é um importante mediador antiinflamatório, com consideráveis efeitos broncoprotetores nas vias aéreas. A PGE2 inibe, também, a proliferação da musculatura lisa das vias aéreas humanas e a síntese de colágeno por fibroblastos. Por outro lado, a PGE2, em altas concentrações, inibe a produção de IL-12 pelas células dendríticas, desviando a resposta de células T para um perfil de predomínio T_H2.

As drogas inibidoras da ciclooxigenase diferem em sua seletividade para COX-1 e COX-2. A maioria das drogas antiinflamatórias, como por exemplo a aspirina e a indometacina, são drogas COX-1 seletivas e isto explica a necessidade de altas doses da droga para a prevenção do broncoespasmo. Outro mediador lipídico, o PAF, é produzido em pequenas quantidades pelas células do epitélio brônquico humano. O PAF recruta eosinófilos e neutrófilos e aumenta a permeabilidade vascular.

Entre os mediadores peptídeos produzidos pelo epitélio, a família endotelina é bem caracterizada. A endotelina-1 (ET-1), a endotelina-2 e a endotelina-3 funcionam como potentes constritores vasculares e broncoconstritores. As endotelinas podem também estimular a secreção de muco e a indução de hiper-responsividade brônquica, além de estimular a liberação de mediadores lipídios a partir de leucócitos no epitélio. A ET-1 é mitógena para células da musculatura lisa das vias aéreas e fibroblastos, promovendo a síntese de colágeno por estas células. Entre outros produtos peptídicos liberados a partir do epitélio encontram-se a vasopressina, a substância P e o peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (CGRP).

As células epiteliais das vias aéreas liberam peróxido de hidrogênio que, por sua vez, atuam no próprio epitélio estimulando a produção de IL-8. As células epiteliais produzem também NO, com atividades vasodilatadora, broncodilatadora e imunomodulatória. Em doses baixas, o NO parece atuar como um mensageiro local ou neurotransmissor. Em altas concentrações, torna-se citotóxico. O NO é produzido por uma família de enzimas, constituídas por três tipos.

O tipo I (neuronal) e o tipo III (endotelial) são constitutivos, enquanto que o tipo II tem sua expressão induzida pela ação de citocinas. O NO gerado a partir do epitélio ocorre predominantemente através da ação da enzima óxido nítrico sintase indutível (iNOS). A iNOS difere da enzima óxido nítrico sintase constitutiva (cNOS) por sua prolongada produção de grandes quantidades de NO. A expressão de iNOS encontra-se aumentada no epitélio das vias aéreas de asmáticos em comparação a indivíduos não asmáticos, já que a expressão do gene iNOS é induzida por uma variedade de citocinas inflamatórias, como o TNF-α, a IL-1 e o INF-γ. Esta expressão pode também ser induzida por agentes infecciosos e por produtos microbianos como o LPS, freqüentemente atuando em sinergia com as citocinas. O NO pode perpetuar o estado inflamatório na asma, através do aumento do infiltrado plasmático, havendo lesão tecidual nas vias aéreas pela interação com o ânion superóxido, gerando peroxinitrito. O NO aumenta significantemente a produção de IL-8 no epitélio das vias aéreas. O NO suprime a produção do subtipo de linfócito T_H1, favorecendo portanto os efeitos decorrentes do subtipo T_H2.

As células epiteliais têm a capacidade de liberar peptidases, que reduzem os efeitos dos mediadores peptídeos através de sua degradação na musculatura lisa das vias aéreas, vasculatura e tecido neural. As endopeptidases neutras (NEP) limitam a magnitude de respostas contráteis em resposta a taquicininas. O epitélio produz ainda inibidores de protease, como a α1-antiprotease e a α1-antiquimotripsina, que podem prevenir o dano tecidual por enzimas como a elastase, catepsinas B e G e quimases dos mastócitos.

As células epiteliais, em todos os níveis das vias aéreas, expressam antígenos MHC de classe II. O epitélio das vias aéreas apresentam níveis basais relativamente baixos de HLA-DR nas superfícies das células, e esta expressão é aumentada em pacientes com asma ou rinite alérgica. Há controvérsias quanto à capacidade das células epiteliais funcionarem como células apresentadoras de antígeno, restritas ao HLA-DR.

As células epiteliais produzem pelo menos três matrizes glicoprotéicas: fibronectina, tenascina e entactina. A fibronectina atua como um substrato para a adesão celular e como um estímulo quimiotático para fibroblastos e células epiteliais.

Envolvimento Neuronal na Asma

À medida que o tecido pulmonar na asma encontra-se inflamado, há também a participação de neurotransmissores, liberados a partir da estimulação de terminações nervosas ali presentes. As vias aéreas humanas são inervadas pelo sistema nervoso adrenérgico (simpático), pelo não adrenérgico (parassimpático) e pelo sistema não adrenérgico-não colinérgico (NANC).

Os neuropeptídeos estão presentes nos neurônios sensórios, parassimpáticos e simpáticos das vias aéreas humanas, abaixo e dentro do epitélio, ao redor dos vasos sangüíneos e glândulas submucosas e dentro da musculatura lisa bronquial.

Os nervos colinérgicos compreendem a via neural predominante no trato respiratório, com um importante papel na obstrução das vias aéreas. Seu principal mediador, a acetilcolina (ACh), é liberado a partir das fibras pós-ganglionares e liga-se a receptores muscarínicos, localizados nas células alvo. Há uma grande quantidade de receptores muscarínicos na musculatura lisa das vias aéreas centrais, nas glândulas submucosas e nos gânglios parassimpáticos. Uma pequena quantidade de receptores está presente nos nervos colinérgicos.

Os receptores M1 localizam-se nos gânglios parassimpáticos e o seu bloqueio resulta em uma diminuição na broncoconstrição reflexa. A ação broncoconstritora da ACh nas vias aéreas humanas é mediada via receptores M3. A musculatura lisa das vias aéreas também expressa receptores M2, embora seu papel funcional ainda não esteja bem esclarecido. Os receptores M2 localizados nas terminações nervosas parassimpáticas, inibem a liberação de ACh, atuando desta forma como auto-receptores (Fig. 11.5).

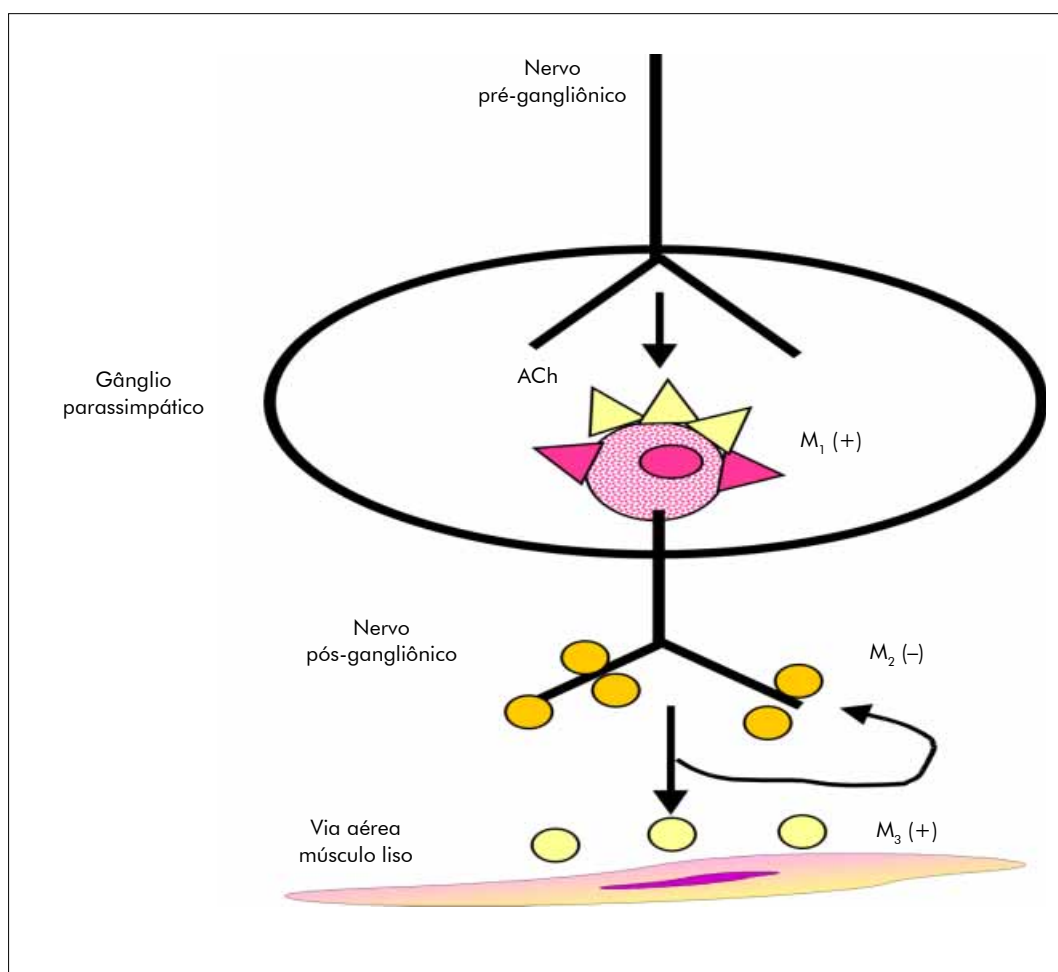



Fig. 11.5 — *Subtipos de receptores muscarínicos nas vias aéreas.*

Parece haver uma disfunção dos auto-receptores muscarínicos na asma, ocasionando uma maior liberação de Ach a partir dos nervos colinérgicos pós-gangliônicos e facilitando a broncoconstrição reflexa colinérgica. Estudos sobre os efeitos dos vírus na função dos receptores M2, sugerem que o vírus influenza reduz seletivamente a afinidade dos receptores M2 nos pulmões. Isto ocorre pela ação da neuraminidase nos resíduos de ácido siálico, que aparentemente são necessários para que a ACh se ligue aos receptores M2. É possível que os receptores M2 possam também ser inativados por mediadores inflamatórios, como por exemplo por radicais livres de oxigênio, liberados a partir de células inflamatórias das vias aéreas de asmáticos.

A atropina, o brometo de ipratrópio e o brometo de oxitrópio são drogas anticolinérgicas não seletivas, bloqueando receptores pré-juncionais (M2) e pós-juncionais (M3). A inibição do auto-receptor significa que mais ACh será liberada durante a estimulação do nervo colinérgico, tornando estes antagonistas não seletivos menos eficazes, comparativamente aos seletivos para receptores M3.

Por outro lado, o brometo de tiotropium apresenta uma seletividade cinética, com rápida dissociação dos receptores M2 e lenta dissociação dos receptores M1 e M3. Uma propriedade interessante desta droga é sua longa duração de ação.

Como um dos mecanismos presentes na asma e na bronquite crônica, propõe-se um desbalanço entre os diferentes componentes do sistema peptidérgico não adrenérgico-não colinérgico (NANC).

As taquicininas, representadas pela substância P (SP) e pelas neuroquininas A (NKA) e B (NKB), juntamente com o peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (CGRP), constituem-se nos mediadores da "inflamação neurogênica".

A SP e a NKA são potentes broncoconstritores endógenos, enquanto que o VIP constitui-se em um potente broncodilatador.

As taquicininas além de causarem broncoespasmo *in vivo* e *in vitro*, aumentam o fluxo sangüíneo, o extravasamento plasmático e a adesão de leucócitos ao endotélio vascular. Promovem também hipersecreção mucosa, estimulam a liberação de NO a partir do epitélio das vias aéreas e potencializam a transmissão colinérgica, produzindo tosse.

As taquicininas interagem com seus alvos nas vias aéreas através de receptores (NK1, NK2 e NK3). Todas as taquicininas podem estimular os receptores NK1, enquanto que a NKA mostra maior afinidade para os receptores NK2, promovendo a contração da musculatura lisa. As taquicininas são degradadas por pelo menos duas enzimas: a enzima conversora da angiotensina (ECA) e pela endopeptidase neutra (NEP). Reduções na atividade da NEP ocorrem após infecções do trato respiratório, após inalação de fumaça de cigarro, inalação de ozônio e de altas doses de diissocianato de tolueno.

REMODELAMENTO

Na asma, independentemente de sua gravidade, ocorre um processo de cicatrização, com início precoce, levando à reparação e à substituição de células mortas ou lesadas, por células viáveis. No processo de reparação observa-se: 1) ativação de macrófagos, 2) liberação de fatores de crescimento e de citocinas fibrogênicas, 3) ativação de fibroblastos e miofibroblastos, 4) elastólise e elastossíntese, 5) aumento na síntese de colágeno, 6) deposição de colágeno e fibronectina na camada subepitelial e 7) aumento na síntese e liberação de componentes da matriz extracelular (ECM).

Pode-se definir o processo de remodelamento como uma alteração estrutural conseqüente a um influxo de células inflamatórias e seus produtos, que inclui um ciclo de lesão e reparação das paredes das vias aéreas. A remodelação é resultante de ciclos repetidos de lesões agudas, seguidas por reparação. A remodelação pulmonar envolve a maior parte dos componentes das paredes das vias aéreas e ocorre tanto em grandes como em pequenas vias aéreas.

Durante o processo inflamatório, o equilíbrio entre o recrutamento celular e o processo de apoptose parece se constituir em um fator importante na progressão da lesão. Todas as células das vias aéreas estão envolvidas, liberando citocinas e fatores de crescimento que contribuem para a cicatrização. As metaloproteinases, liberadas por exemplo pelos eosinófilos e macrófagos, representam uma classe de enzimas estruturalmente relacionadas que funcionam na degradação de proteínas extracelulares (elastina), limitando o processo de remodelamento na asma.

O processo de remodelamento envolve o espessamento da membrana basal subepitelial (depósito protéico) e a hipertrofia/hiperplasia da musculatura lisa das vias aéreas. Os componentes da membrana basal envolvidos são principalmente o colágeno tipo IV, a laminina, o nidogênio e alguns proteoglicans.

O aumento do remodelamento das vias aéreas pode contribuir de modo significante para o obstrução do fluxo aéreo observado nos pacientes asmáticos. Não se sabe se o espessamento das paredes das vias aéreas é ou não reversível. A fibrose subepitelial parece ser reversível se forem afastados os fatores causais ou se forem administrados glicocorticóides inalatórios por determinados períodos de tempo.

Observa-se que alguns pacientes apresentam um extenso processo de remodelamento das vias aéreas poucos meses após a ocorrência aparente da asma, enquanto que outros parecem não apresentar um remodelamento clinicamente relevante, mesmo após décadas da doença.

Também ainda não dispomos de dados suficientes para o estabelecimento de uma relação causal direta entre o remodelamento das vias aéreas e a gravidade da asma. São necessários mais estudos para uma melhor compreensão sobre a prevenção e o tratamento do remodelamento na asma.

BIBLIOGRAFIA

1. Abe M, Kurosawa M, Ishikawa O, Miyachi Y, Kido H. Mast cell tryptase stimulates both human dermal fibroblast proliferation and type I collagen production. Clin Exp Allergy 28:1509-17, 1998.
2. Abehsira-Amar O, Gibert M, Joliy M, Thèze J, Jankovic D. Il-4 plays a dominant role in the differential development of TH0 into TH1 and TH2 cells. J Immunol 148:3820-9, 1992.
3. Ayars GH, Altman LC, McManus MM, Agosti JM, Baka C, Luchtal DL, et al. Injurious effects of the eosinophil peroxide-halide system and major basic protein on human nasal epithelium in vitro. Am Rev Respir Dis 140(1):125-31, 1989.
4. Bakhle YS, Botting RM. Cyclo-oxygenase-2 and its regulation in inflammation. Mediators of inflammation. 5:305-23, 1996.
5. Baluk P, Bertrand C, Geppetti P, McDonald DM, Nadel JA. Nk1 receptors mediate leukocyte adhesion in neurogenic inflammation in the rat trachea. Am J Physiol 268(2Pt1):L263-69, 1995.
6. Barile FA, Ripley-Rouzier Z, Siddiqu EA, Bienkowsti RS. Effects of proataglandin E1 on allergen production and degration in human fetal lung fibroblasts. Arch Biochem Biophys 265:441-516, 1988.
7. Barnes PJ. Muscarinic autoreceptors in airways: their possible role in airway disease. Chest 96:1220-1, 1989.
8. Barnes PJ. Muscarinic Receptor Subtypes in Airways. Life Sciences 52:521-7, 1993.
9. Barnes PJ. Reactive oxygen species and airway inflammation. Free Radicle Biol Med 9:235-43, 1990.
10. Bertrand C, Geppetti P. Tachykinin and kinin receptor antagonists: therapeutic perspectives in allergic airway disease. Trends Pharmacol Sci 17:255-9, 1996.
11. Bieber T, de la Salle H, Wollenberg A, Hakimi S, Chizzonite R, Ring J et al. Human epidermal Langerhans cells express the high affinity receptor for immunoglobulin E (FcERI). J Exp Med 175:1285-90, 1992.
12. Bochner BS, Sterbinsky SA, Bickel CA, Werfel S, Wein M, Newman W. Differences between human eosinophils and neutrophils in the function and expression of sialic acid-containing counterligands for E-selectin. J Immunol 152(2):774-82, 1994.
13. Broide DH, Paine M, Firestein GS. Eosinophils express interleukin 5 and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor mRNA at sites of allergic inflammation. J Clin Invest 90:1414-24, 1992.
14. Cairns JA. Mast cell tryptase and its role in tissue remodelling. Clin Exp Allergy 28:1460-63, 1998.
15. Carlos TM, Harlan JM. Leukocyte-endothelial adhesion molecules. Blood 84:2068-101, 1994.
16. Castells M, Friend D, Bunnell C, Austen KF. Identification and immunotyping of committed non-granulated mast cell precursors in the peripheral blood of a patient with aggressive systemic mastocytosis (abstract). FASEB J 9:A1047, 1995.
17. Davidson AB, Lee TH, Scanlon PD, Solway J, McFadden ER Jr, Ingram RH Jr et al. Bronchoconstrictor effects of leukotriene E4 in normal and asthmatic subjects. Am Rev Respir Dis 135(2):333-7, 1987.
18. de Vries JE, Zurawski G. Immunoregulatory properties of IL-13: its potential role in atopic disease. Int Arch Allergy Immunol 106:175, 1995.
19. de Vries JE. Molecular and biological characteristics of interleukin-13. In: Chemical Immunology, Editor S Romagnani, Ed. Karger 63:204-19, 1996.
20. Drazem JM, Arm JP, Austen KF. Sorting out the cytokines in asthma. J Exp Med 96; 183:1-5 1995.
21. Dusser DJ, Djokic TD, Borson DB, Nadel JA. Cigarette smoke induces bronchoconstrictor hyperresponsiveness to substance P and inactivates airway neutral endopeptidade in the guinea pig lung. Possible role of free radicals. J Clin Invest 84:900-6, 1989.
22. Dustin ML, Springer TA. Lymphocyte function-associated antigen-1 (LFA-1) interaction with intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) is one of at least three mechanisms for lymphocyte adhesion to cultured endothelial cells. J Cell Biol 107:321-31, 1988.
23. Edmead CE, Lamb JR. Altered CTLA-4 expression on T cells from atopic patients. European Immunology Society Meeting. Conference Abstracts P.5.02.12, 1997.

24. Filley WV, Holley KE, Kephart GM, Gleich GJ. Identification of eosinophil granule major basic protein in lung tissues of patients with bronchial asthma. Lancet 2:11-16, 1982.
25. Frossard N, Rhoden KJ, Barnes PJ. Influence of epithelium on guinea pig airway tachykinins: role of endopeptidase and cyclooxygenase. J Pharmacol Exp Ther 248(1):292-98, 1989.
26. Galli SJ, Costa JJ. Mast cell leukocyte cytokine cascades in allergic inflammation. Allergy 50: 851-62, 1995.
27. Gaston B, Drazen JM, Loscalzo J, Stamler JS. The biology of nitrogen oxides in the airways. Am J Respir Crit Care Med 149:538-51, 1994.
28. Gies JP, Landry Y. Sialic acid is selectively involved in the interaction of agonists M2 muscarinic acetylcholine receptors. Biochem Biophys Res Commun 150:673-80, 1988.
29. Glassberg MK, Ergul A, Wanner A, Puett D. Endothelin-1 promotes mitogenesis in airway smooth muscle cells. Am J Respir Cell Mol Biol 10:316-21, 1994.
30. Gleich GJ, Loegering DA, Bell MP. Biochemical and functional similarities between human eosinophil-derived neurotoxin and eosinophil cationic protein: Homology with ribonuclease. Proc Natl Acad Sci USA 83:3146-50, 1986.
31. Griffin M, Weiss JW, Leitch AG, McFadden ER Jr, Corey EJ, Austen KF, et al. Effect of leukotriene D4 on the airways in asthma. N Engl J Med 308(8):436-9, 1983.
32. Holtzman MJ. Arachidonic acid metabolism in airway epithelial cells. Annu rev Physiol 54:303-29, 1992.
33. Hynes RO. Integrins: versatility, modulation and signaling in cell adhesion. Cell 69:11-25, 1992.
34. Irani AA, Scheimer NM, Craig SS, DeBlois G, Schwartz LB. Two types of human mast cells that have distinct neutral protease compositions. Proc Natl Acad Sci USA 83:4464-68, 1996.
35. Jacoby DB, Tamaoki J, Borson DB, Nadel JA. Influenza infection increases airway smooth muscle responsiveness to substance P in ferrets by decreasing enkephalinase. J Appl Physiol 64:2653-8, 1988.
36. Johnson PRA, Armour CL, Carey D, Black JL. Heparin and PGE2 inhibit DNA synthesis in human airway smooth muscle cells in culture. Am J Physiol 13:L514-19, 1995.
37. Joos GF, Germonpre PR, Kips JC, Peleman RA, Pauwells RA. Sensory neuropeptides and the human lower airways: present state and future directions. Eur Respir J 1161-71, 1994.
38. Kalinski P, Hilkens CMU, Snijders A, Snijdewint GM, Kapsenberg ML. IL-12 deficient dendritic cells, generated in the presence of prostaglandin E2 promote type 2 cytokine production in maturing human naive T helper cells. J Immunol 159:28-35, 1997.
39. Kay AB. Asthma and inflammation. J Allergy Clin Immunol 87:893-910, 1991.
40. Kita H, Okubo Y, Weiler D, Abrams JS, Gleich GJ. Granulocyte/macrophage colony-stimulating factor and interleukin 3 release from human peripheral blood eosinophils and neutrophils. J Exp Med 174:745-8, 1991.
41. Koroghi H, Graf PD, Sekizawa K, Borson DB, Nadel JA. Neutral endopeptidase inhibitors potentiate substance-P and capsaicin-induced cough in awake guinea pigs. J Clin Invest 82(6):2063-68, 1988.
42. Kroegel C, Yukawa T, Dent G, Venge P, Chung KF, Barnes PJ. Stimulation of degranulation from human eosinophils by platelet-activating factor. J Immunol 142(10):3518-26, 1989.
43. Kroncke KD, Fehsel K, Kold-Bachofen V. Nitric oxide: cytotoxicity versus cytoprotection. How, why, when, where? Biol Chem 1:107-20, 1997.
44. Krummel MF, Allison JP. CD28 and CTLA-4 have opposing effects on the response of T cells to stimulation. J Exp Med 182:459-65, 1995.
45. Kyan-Aung U, Haskard DO, Poston RN, Thornhill MH, Lee TH. Endothelial leukocyte adhesion molecule-1 and intercellular adhesion molecule-1 mediate the adhesion of eosinophils to endothelial cells in vitro and are expressed by endothelium in allergic cutaneous inflammation in vivo. J Immunol 146:521-8, 1991.
46. Laberge S, Ernst P, Ghaffar O, Cruikshank WW, Kornfeld H, Center DM et al. Increased expression of interleukin-16 in bronchial mucosa of subjects with atopic asthma. Am J Respir Cell Mol Biol 17:193-202, 1997.
47. Laitinen LA, Laitinen A, Haahtela T, Vilkka V, Spur BW, Lee TH. Leukotriene E4 and granulocytic infiltration into asthmatic airways. Lancet 341:989-990, 1993.
48. Lenschow DJ, Walunas TL, Bluestone JA. CD28/B7 system of T cell costimulation. Annu Rev Immunol 14:233-58, 1996.
49. Lundberg JM. Tachykininis, sensory nerves and asthma — an overview. Can J Physiol Pharmacol 73(7):908-14, 1995.
50. Luts A, Uddman R, Alm P, Basterra J, Sundler F. Peptide-containing nerve fibers in human airways: distribution and coexistence pattern. Int Arch Allergy Immunol 101:52-60, 1993.

51. Mak JC, Barnes PJ. Autoradiographic visualization of muscarinic receptor subtypes in human and guinea pig lung. Am Rev Respir Dis 141(6):1559-68, 1990.
52. Marom Z, Shelhamer JH, Bach MK, morton DR, Kaliner M. Slow-reacting substances, leukotrienes C4 and D4, increse the release of mucus from human airways in vitro. Am Rev Respir Dis 126(3):449-51, 1982.
53. Matin FIM, Raoof S, Grant MM, Frieri M. Nitric oxide mediates induction of IL-8 in human tracheal epithelial cells. Am J Respir Crit Care Med 151:642a, 1995.
54. Mautino G, Oliver N, Chanez P, Bousquet J, Capony F. Increases release of matrix metalloproteinase-9 in bronchoalveolar lavage fluid and by alveolar macrophages of asthmatics. Am J Respir Cell Mol Biol 17:583-91, 1997.
55. Merker HJ. Morphology of the basement membrane. Microsc Res Techniq 28:95-124, 1994.
56. Miller MD, Krangel MS. Biology and biochemistry of the chemokines: a family of chemotactic and inflammatory cytokines. Crit Rev Immunol 12:17-46, 1992.
57. Mosmann TR, Cherwinski H, Bond MW, Giedli MA, Coffman RL. Two types of murine T cell clone. I. Definition according to profiles of lymphokine activities and secreted proteins. J immunol, 136(7):2348-57, 1986.
58. Nagy L, Lee TH, Goetzl EJ, Pickett WC, Kay AB, et al. Complement receptor enhancement and chemotaxis of human neutrophils, eosinophils by leukotrienes and other lipooxygenase products. Clin Exp Immunol 47(3): 541-7, 1982.
59. Nathan C. Nitric oxide as a secretory product of mammalian cells. FASEB J. 6:3051-64.
60. Noguchi K, Ishikawa K, Yano M, Ahmed A, Cortes A, Abraham WM. Endothelin-1 contributes to antigen-induced airway hyperresponsiveness. J Appl Physiol 79:700-5, 1995.
61. Olivieri D, Chetta A, Del Donno M, Bertorelli G, Casalini A, Pesci A et al. Effect of short-term treatment with low-dose inhaled fluticasone on airway inflammation and remodeling in mild asthma: A placebo-controlled study. Am J Respir Crit Care Med 155:1864-71, 1997.
62. Oppenheimer-Marks N, Davis LS, Tompkins Bogue D, Ramberg J, Lipsky PE. Differential utilization of ICAM-1 and VCAM-1 during the adhesion and transendothelial migration of human T lymphocytes. J Immunol 147:2913-21, 1991.
63. Owen WF Jr, Soberman RJ, Yoshimoto T,Sheffer AL, Lewis RA, Austen KF. Synthesis and release of leukotriene C4 by human eosinophils. J Immunol 138:532-38, 1987.
64. Pavord ID, Tattersfield AE. Bronchoprotective role for endogenous prost-aglandin E2. Lancet 195; 345:436-8, 1995.
65. Piacentini GL, Kaliner MA. The potential roles of leukotrienes in bronchial asthma. Am Rev Respir Dis 143:s96-99, 1991.
66. Prin L, Capron M, Tonnel AB, Bletry O, Capron A. Heterogeneity of human peripheral blood eosinophils: Variability in cell density and cytotoxic ability in relation to the level and the origin of hypereosinophilia. Int Arch Allergy Appl Immunol 72:336-46, 1983.
67. Proud D, Siekierski ES, Bailey GS. Identification of human lung mast cell kininogenase as tryptase and relevance of tryptase kininogenase activity. Biochem Pharmacol 37:1473-80, 1988.
68. Satta M, Maestrelli P, Di Stefano A, De Marzo N, Milani GF, Pivirotto F et al. Effect of cessation of exposure to toluene diisocyanate (TDI) on bronchial mucosa of subsejta with TDI-induced asthma. Am Rev Respir Dis 145:169-174, 1992.
69. Schleimer RP, Sterbinsky SA, Kaiser J, Bickel CA, Klunk DA, Tomioka K, et al. IL-4 induces adherence of human eosinophils and basophils but not neutrophils to endothelium. Association with expression of VCAM-1. J Immunol 148(4):1086-92, 1992.
70. Schwartz LB, Lewis RA, Austen KF. Tryptase from human pulmonary mast cells. Purification and characterization. J Biol Chem 256:11939-43, 1981.
71. Sedwick JB, Geiger KM, Busse WW. Superoxide generation by hypodense eosinophils from patients with asthma. Am Rev Respir Dis 142:120-5, 1990.
72. Sekizawa K, Caughey GH, Lazarus SC, Gold WM, Nadel JA. Mast cell tryptase causes airway smooth muscle hyperresponsiveness in dogs. J Clin Invest 83:175-9, 1989.
73. Semper AE, Hartley JA. Dendritic cells in the lung: what is their relevance to asthma? Clin Exp Allergy 26:485-90, 1996.
74. Sheppard D, Thompson JE, Scypinski L, Dusser DJ, Nadel JA, Borson DB. Toluene diisocyanate increases airway responsiveness to substance P and decreases airway and neutral endopeptidase. J Clin Invest 81:111-15, 1988.
75. Shimura S, Ishihara H, Satoh M, Masuda T, Nagaki N, Sasaki H, et al. Endothelin regulation of mucus secretion from feline tracheal submucosal glands. Am J Physiol 262(2Pt1):L208-13, 1992.

76. Skidgel RA, Engelbrecht A, Johnson AR, Erdos EG. Hydrolysis of substance P and neurotensin by converting enzyme and neutral endopeptidase. Peptides 5:767-76, 1989.
77. Spertini O, Luscinskas FW, Kansas GS, Munro JM, Griffin JD, Grimbone MA Jr, et al. Leukocyte adhesion molecule-1 (LAM-1, L-selectin) interacts with an inducible endothelial cell ligand to support leukocyte adhesion. J Immunol 147(8):2565-73, 1991.
78. Suphioglu C, Singh MB, Taylor P, Bellomo R, Holmes P, Puy R, et al. Mechanism of grass-pollen-induced asthma. Lancet 339:569-72, 1992.
79. Tam EK, Caughey GH. Degradation of airway neuropeptides by human lung tryptase. Am J Respir Cell Mol Biol 3:27-32, 1990.
80. Tamura N, Agrawal DK, Townley RG. Leukotriene C4 production from human eosinophils in vitro. Role of eosinophil chemotactic factors on eosinophil activation. J Immunol 141:4291-97, 1988.
81. Trigg CJ, Manolitsas ND, Wang J, Calderon MA, McAulay A, Jordan SE et al. Placebo-controlled immunopathologic study of four months of inhaled corticosteroids in asthma. Am J Respir Crit Care Med 150:17-22, 1994.
82. Trinchieri G. Interleukin-12 and its role in the generation of TH1 cells. Immunol Today 14:335-8, 1993.
83. Venge P. The monitoring of inflammation by specific cellular markers. Scand J Clin Lab Invest Suppl 219:47-54, 1994.
84. Walls AF, He S, Buckley MG, Jung KS, Holgate ST, Shute JK et al. Granulocyte recruitment by human mast cell tryptase. Int Arch Allergy Immunol 107:372-73, 1995.
85. Weller PF. The human eosinophil: roles in host defense and tissue injury. Am J Pathol 100:791-820, 1980.
86. Wu K. Inducible cyclo-oxygenase and nitric oxide synthase. Adv Pharmacol 33:179-207, 1995.
87. Yeadon M, Wilkinson D, Payne AN. Ozone induces bronchial hyperreactivity to inhaled substance P by functional inhibition of enkephalinase. Br J Pharmacol 99:191P, 1990.

CAPÍTULO 12

Asma:
Diagnóstico

Sergio Sztajnbok

INTRODUÇÃO

O diagnóstico da asma brônquica baseia-se, essencialmente, em achados clínicos e, por vezes, é necessária a associação de exames complementares. O diagnóstico pode ser bastante simples, e eminentemente clínico, na presença de quadros clássicos, caracterizados por sucessivos episódios de sibilância, relacionados a desencadeantes bem determinados. Entretanto, nos extremos de gravidade, o diagnóstico se torna difícil, sendo necessária a realização de exames subsidiários. Quadros leves de sibilância, por exemplo, relacionados a resfriados ou gripes podem ser, facilmente confundidos com a sibilância da asma leve. Da mesma forma, quadros asmáticos graves, que cursam com alteração irreversível da função pulmonar, podem ser confundidos com quadros de doenças obstrutivas crônicas como DPOC. Crianças menores apresentam um curso clínico diferente das crianças maiores e adultos, levando a uma dificuldade ainda maior em se estabelecer este diagnóstico.

O subdiagnóstico da asma mantém-se como o fator mais importante na morbidade da asma. O especialista deve conscientizar-se de que cerca de 70% das asmas já se manifestaram até os seis anos de idade, portanto, a recorrência de quadros de sibilância deve ser acompanhada de uma avaliação clínica adequada.

DIAGNÓSTICO CLÍNICO

O diagnóstico clínico é estabelecido a partir dos sintomas e sinais obtidos pela história clínica. A anamnese. e o exame físico poderão ser os únicos dados para o diagnóstico da asma, principalmente em crianças menores, quando a espirometria não pode ser realizada, uma vez que esta requer colaboração e entendimento do paciente. A história clínica é direcionada para:

a) idade de início dos sintomas;
b) caracterização dos sintomas;
c) caracterização das crises;
d) características clínicas associadas;
e) antecedentes pessoais e fatores predisponentes;
f) história familiar;
g) avaliação de condições de ambiente físico, sua higiene e rotina de vida do paciente;
h) exame físico.

IDADE DE INÍCIO DOS SINTOMAS

Como já foi relatado anteriormente (vide Capítulos 9 e 10), os primeiros sintomas de asma manifestam-se antes dos três anos de idade e o detalhamento das primeiras crises auxiliará no diagnóstico diferencial da doença. O quadro mais comumente descrito é o aparecimento de dispnéia, sibilância e/ou tosse após um quadro de resfriado, entretanto, o início abrupto destas queixas, em crianças de baixa idade pode sugerir a aspiração de corpo estranho, ou ainda, um período neonatal complicado pode ser seguido por sintomas e sugerir displasia broncopulmonar.

CARACTERIZAÇÃO DOS SINTOMAS

Os sintomas descritos a seguir, embora inespecíficos e presentes em outras patologias, quando associados à asma tendem a ser episódicos e apresentar resposta favorável à terapêutica específica para asma (uso de broncodilatador e/ou corticóide). A presença de tosse, dispnéia ou sibilância, como manifestações isoladas, está associada a quadro de asma em apenas 1/3 dos casos.

Apesar dos sintomas mais comuns serem a ocorrência de sibilos de repetição e dispnéia, os achados podem ser mais sutis. Não é incomum ver a tosse crônica como manifestação única da asma. Geralmente caracteriza-se por tosse seca, não produtiva. Quando a tosse está presente após cada infecção de trato respiratório superior e quando a tolerância ao exercício declina acentuadamente, o diagnóstico de asma deve ser pensado. Quando as crianças apresentam tosse noturna, é importante pensar em asma, mas também em distúrbios das vias aéreas superiores como rinite alérgica e sinusite. Nestes casos, a melhora da tosse com uso de broncodilatador, associado ou não a corticoterapia, confirma o diagnóstico de asma.

Quadros de sibilância tendem a ser intermitentes, com piora na expiração e alívio com o uso de broncodilatadores. Deve-se ter sempre em mente que "nem todo chiado é asma, e que nem toda asma chia". O diagnóstico diferencial do sibilo associado à asma inclui a bronquiolite e as infecções de vias aéreas superiores.

A dispnéia nem sempre acompanha o quadro de sibilância. Este sintoma pode ser hiperestimado em indivíduos ansiosos.

O desconforto torácico ("aperto no peito") pode representar sintoma isolado em pacientes asmáticos, mas é necessária a confirmação através de exames complementares e boa resposta ao uso de broncodilatador.

CARACTERIZAÇÃO DAS CRISES

As crises devem ser caracterizadas com detalhamento quanto a sua freqüência, a sintomatologia predominante, tempo de duração, fatores desencadeantes, resposta aos broncodilatadores, necessidade de tratamento hospitalar e a ocorrência de sintomas intercríticos. Crises freqüentes de menor intensidade apresentam menor risco de crises com necessidade de tratamento em unidades de terapia intensiva. Os fatores desencadeantes (mofo, atividade física, fumaça de cigarro, poeira, exposição a animais, exposição a produtos químicos como material de limpeza, perfumes, fatores emocionais, exposição a frio, infecções respiratórias etc.) são pesquisados e a possível identificação pode ser obtida pelos dados adicionais do levantamento das condições de ambiente físico. Certos fatores desencadeantes são mais importantes de acordo com a faixa etária como mostra a Tabela 12.1. O médico deve estar atento para a criança que dispensa a atividade física e escolhe uma vida sedentária; esta inatividade pode ser uma tentativa de minimizar os sintomas de asma. Ainda, a ocorrência de quadros perenes pode ser esclarecida com a pesquisa de sintomas intercríticos.

Estes dados auxiliarão no diagnóstico do quadro de asma, mas também, na classificação da doença quanto à gravidade, o que determinará a proposta terapêutica.

Tabela 12.1
Fatores Desencadeantes Relacionados com Asma Segundo a Faixa Etária

Fatores Desencadeantes	*Faixa Etária*			
	Lactente	*Pré-escolar*	*Escolar*	*Adolescente*
Alergenos inalantes	+	++	++++	++++
Alergenos alimentares	+++	++	+	+
Medicamentos	+	+	+	+
Infecções	++++	+++	++	++
Fatores irritantes	++++	+++	++	++
Exercício	?	?	+++	+++
Fator emocional	?	+	+++	++++
Aspirina e drogas relacionadas	+	+	++	+++

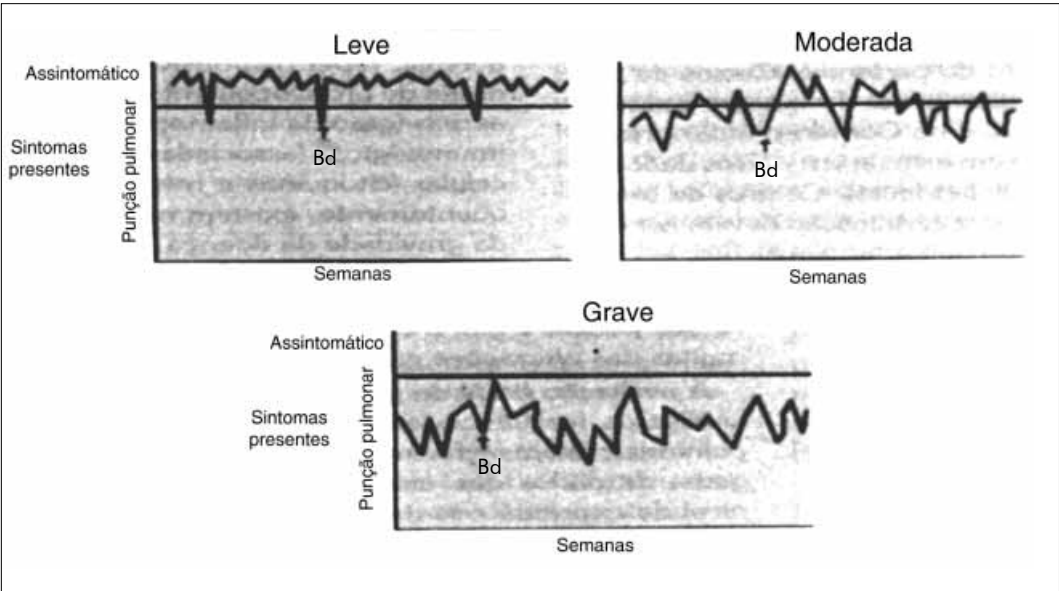



Fig. 12.1 — *Classificação da gravidade da asma (II Consenso Brasileiro sobre Asma, 1998).*

A classificação da gravidade da asma, segundo os critérios do II Consenso Brasileiro no Manejo da Asma (1998), é estabelecido segundo os dados apresentados na Tabela 12.2.

Características Clínicas Associadas

A criança que tem uma história de bronquite ou pneumonia recorrentes pode, na realidade, ter asma. Quando a história revela problemas associados com o estado atópico incluindo dermatite atópica, rinite alérgica ou alergia alimentar, a possibilidade de asma é reforçada.

O interrogatório sobre sintomas em outros órgãos é importante para o diagnóstico diferencial da asma, como por exemplo, as alterações do aspecto das evacuações na fibrose cística ou a presença de vômitos no refluxo gastroesofágico.

Tabela 12.2 Classificação da Asma Segundo a Gravidade			
Gravidade	*Leve*	*Moderada*	*Grave*
Sintomas	Nenhum ou <2x/semana ou com exercício	>2x/semana, não contínuo	Contínuos
Atividades	Normais	Poucas faltas escolares, sintomas com exercícios moderados	Prejudicadas
Crises	<1 dia/mês e controla com broncodilatadores	>1 dia/mês e sem necessidade de corticosteróide	Com risco de vida ou com necessidade de internação
Sono	Normal ou interrompido < 2x/mês	Com sintomas > 2x/mês ou < 2x/semana	Sintomas freqüentes >2x/semana
Broncodilatadores	Boa resposta e uso < 2x/semana	Alívio dos sintomas e uso > 2x/semana	Broncodilatadores 2x/dia
Pico de Fluxo Expiratório	> 90% Do Melhor Valor de PFE pré-BD ou na faixa normal	< 90% do melhor valor de PFE pré-BD ou normal pós-BD	Valor mínimo <75% do melhor valor de PFE pré-BD ou < 90% pós-BD

Fonte: II Consenso Brasileiro no Manejo da Asma, 1998.

ANTECEDENTES PESSOAIS E FATORES PREDISPONENTES

As condições neonatais, o tempo de aleitamento materno e processos infecciosos acometendo trato respiratório devem ser destacados.

HISTÓRIA FAMILIAR

A história familiar de doenças atópicas está presente em cerca de 80% dos pacientes (vide Capítulo 10).

AVALIAÇÃO DE CONDIÇÕES DE AMBIENTE FÍSICO, SUA HIGIENE E ROTINA DE VIDA DO PACIENTE

Considerando-se a importância de se determinar os principais fatores desencadeantes das crises, o levantamento das condições ambientais faz parte da história clínica de alergia (vide Capítulo 2). A rotina de vida do paciente permitirá avaliar a gravidade do quadro, possíveis fatores precipitantes das crises e a dinâmica familiar ou fatores emocionais que podem repercutir na sintomatologia da doença (Tabela 12.3).

Tabela 12.3 Pacientes Asmáticos de Alto Risco
Episódio anterior com risco de vida, convulsões, entubação e UTI
Asma grave em uso de corticosteróides orais e beta-2-agonistas contínuos
Asma grave associada a distúrbios psicossociais
Asma grave mal controlada e sem uso de medicações
Hospitalizações no último ano mesmo com o uso de corticosteróides orais e drogas beta agonistas

Exame Físico

O exame físico deve ser completo e serão destacados alguns aspectos específicos dos asmáticos:

- O exame de cabeça e pescoço é freqüentemente alterado em pacientes com asma. As crianças podem mostrar evidência de doença do ouvido médio (que pode ser uma complicação da rinite alérgica): líquido no ouvido médio, otite ou tubos de ventilação. Em crianças e adultos, os olhos podem mostrar edema conjuntival compatível com doença alérgica. Pode haver edema perorbitário e descoloração devido a estase linfática e venosa que pode acompanhar a rinite alérgica. O exame nasal pode mostrar palidez, edema e secreções claras de rinite alérgica ou eritema e secreção purulenta de rinite infecciosa e sinusite. A presença de pólipo nasal em crianças sugere fibrose cística, enquanto que no adolescente e adulto, o pólipo sugere doença eosinofílica não alérgica (possivelmente com sensibilidade a aspirina), a qual pode envolver as vias aéreas superiores e inferiores. Considerando-se que a sinusite e as infecções respiratórias superiores virais exacerbam asma, é importante diagnosticar e tratar estas intercorrências que podem complicar para infecções bacterianas.
- O exame do tórax pode ser totalmente normal no intervalo entre as crises. Quando o paciente é sintomático, pode auscultar-se chiado e tosse. Em crianças com obstrução crônica de longa duração, pode-se verificar retificação dos arcos costais e aumento do diâmetro anteroposterior do tórax, uma vez que o remodelamento ósseo e de crescimento acomodará a hiperinsuflação pulmonar crônica. Na ausculta pode-se notar um fase de expiração aumentada da respiração. Pode haver sibilância na expiração ou em ambos, na expiração e inspiração. A sibilância na expiração forçada isolada indica menos obstrução que no chiado durante toda a expiração; sibilância em ambos mostra uma doença mais grave. Entretanto, estas considerações são apenas generalizações. Não é incomum verificar-se respiração e relação inspiração-expiração normais em crianças com acentuado quadro obstrutivo. Este fator complica o estabelecimento da gravidade em crianças mais jovens. Em crianças mais velhas, o uso do pico de fluxo máximo e espirometria acrescentam dados objetivos para a compreensão do estado do paciente.

EXAMES COMPLEMENTARES

Provas Funcionais

Espirometria

O diagnóstico de asma é confirmado pela presença de obstrução ao fluxo aéreo que melhora ou mesmo desaparece após uso de broncodilatador.

A espirometria mede, entre outros, a capacidade vital forçada (CVF) e o volume expiratório forçado no primeiro minuto (VEF_1). A obstrução das vias aéreas caracteriza-se pela redução da relação VEF_1/CVF abaixo de 90% do previsto. Na constatação de obstrução, deve ser fornecido broncodilatador, e o teste é repetido após 10 a 15 minutos para avaliação do grau de reversibilidade da obstrução. A reversibilidade pode ser expressa em mudança absoluta da obstrução, porcentagem em relação ao valor inicial ou porcentagem do valor previsto. A expressão da resposta em relação à porcentagem do valor previsto tem a vantagem de não depender do valor absoluto inicial (vide Capítulo 4).

Pacientes com suspeita de asma e sem resposta ao broncodilatador no momento do teste, devem repetir o exame após curso de corticóide por 10 a 14 dias, sendo o diagnóstico de asma confirmado se o VEF_1 se elevar 10% ou mais do valor previsto.

Teste de Broncoprovocação

Pacientes sem alteração na espirometria têm indicação de realizar este teste, que consiste na administração de agentes broncoconstritores (histamina ou metacolina) na forma inalatória, em doses crescentes, com realização de espirometrias seriadas após cada inalação. O objetivo é de verificar a hiperreatividade brônquica (HRB) através da determinação da concentração do inalante que reduz o VEF_1 a 20% do inicial. Asmáticos apresentam esta redução com concentrações menores do broncoconstritor.

A constatação da HRB deve ser analisada no contexto de outros dados clínicos e laboratoriais, uma vez que, por si só, não faz o diagnóstico de asma. Infecções virais podem levar a HRB transitória, assim como quadros de asma leve podem revelar HRB negativa, quando os testes são realizados em fase assintomática (vide Capítulo 4).

Teste do Exercício

Consiste na realização de exercício até que a freqüência cardíaca chegue a níveis de 80% a 90% da freqüência cardíaca máxima esperada para a idade por seis a oito minutos. Medidas de VEF_1 são determinadas antes do exercício, imediatamente após o mesmo e a cada cinco minutos após o mesmo por 20 a 30 minutos. A redução a partir de 15% do valor de VEF_1 inicial faz o diagnóstico de asma induzida por exercício. Redução de 10% pode ser considerada suspeita, mas não diagnóstica.

Pico de Fluxo Expiratório Seriado

O pico de fluxo expiratório (PFE) tem variação diária, com os menores valores por volta das quatro horas e os maiores por volta das 16 horas. O PFE deve ser medido em triplicata pela manhã (ao acordar), no meio da tarde e à noite (antes de dormir), sendo anotados os maiores valores e a variabilidade calculada como a diferença entre o maior e o menor valor dividido pela média das medidas. Valores de variabilidade maiores do que 30% são sugestivos de asma.

OUTROS EXAMES COMPLEMENTARES

Exames Radiológicos

O exame de radiografia de tórax geralmente é normal, ou evidencia hiperinsulflação. A principal utilidade deste exame está na exclusão de outras causas de obstrução de vias aéreas. Da mesma forma, a tomografia computadorizada está indicada no diagnóstico diferencial de outras patologias obstrutivas.

Testes Alérgicos

Os testes cutâneos de puntura podem identificar possíveis alérgenos desencadeantes, sendo úteis para a orientação adequada dos pacientes, no sentido de evitar tais exposições. Entretanto, não fazem parte do arsenal para o diagnóstico específico da asma.

Hemograma

Exame de triagem inicial, que não determina o diagnóstico de asma. O achado de eosinofilia pode ser sugestivo, mas a ausência da mesma não exclui o diagnóstico de asma, nem de atopia.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

O diagnóstico diferencial nas crianças é muito difícil, principalmente em crianças menores. Quando o quadro clínico deixa dúvidas e a realização de exames complementares se faz necessária, a dificuldade é ainda maior, pois a espirometria nem sempre poderá ser feita, uma vez que esta requer o entendimento e colaboração do paciente. A anamnese é de importância fundamental na faixa etária pediátrica, como descrito anteriormente.

A Tabela 12.4 descreve os principais diagnósticos diferenciais da asma brônquica, divididos de acordo com a idade de início da sibilância.

Tabela 12.4
Diagnóstico Diferencial da Asma Brônquica Segundo Idade de Aparecimento dos Sintomas

Faixa Etária	*Diagnóstico Diferencial*	*Características Clínicas*
Recém Nascidos Pré-termo	Displasia Broncopulmonar	Necessidade de oxigenoterapia
Recém Nascidos de Termo	Laringomalácia	Ausência de intervalos sem sintomas; Estridor inspiratório; Ruídos ásperos na inspiração e expiração.
	Paralisia das Cordas Vocais	Ausência de intervalos sem sintomas.
	Anel Vascular (Duplo Arco Aórtico)	Ausência de intervalos sem sintomas; Ruídos respiratórios na inspiração e expiração.
Primeiros Meses de vida	Anomalias Congênitas da Via Aérea	Ausência de intervalos sem sintomas.
	Subclávia Anômala	Ausência de intervalos sem sintomas.
	Enfisema Lobar Congênito	Necessidade de exames complementares.
	Bronquiolite Viral	Início em épocas de infecções pelo VSR ou adenovírus.
	Síndromes Aspirativas	Vômitos e pneumonias de repetição e/ou início repentino dos sintomas.
	Insuficiência Cardíaca	Síndrome clínica com achados específicos.
Final do Primeiro ano de Vida	Bronquiolite Viral	Início em épocas de infecções pelo VSR ou adenovírus.
	Fibrose Cística	Deficiência de desenvolvimento pôndero-estatural.
	Síndromes Aspirativas	Vômitos e pneumonias de repetição e/ou início repentino dos sintomas.
	Insuficiência Cardíaca	Síndrome clínica com achados específicos.
	Anomalias Congênitas da Via Aérea	Aparecimento raro nesta faixa etária
Pré-escolar	Aspiração de Corpo Estranho	Vômitos e pneumonias de repetição e/ou início repentino dos sintomas
	Fibrose Cística	Deficiência de desenvolvimento pôndero-estatural.
	Imunodeficiências	Infecções associadas e deficiência de desenvolvimento pôndero-estatural.
	Tumores Mediastinais	Outros achados clínicos e necessidade de exames complementares.
Escolar	Fibrose Cística	Deficiência de desenvolvimento pôndero-estatural.
	Imunodeficiências	Infecções associadas e deficiência de desenvolvimento pôndero-estatural.
	Discinesia Ciliar	Infecções de repetição de vias aéreas.
	Deficiência de Alfa-1-antitripsina	Outros achados clínicos
	Tumores Mediastinais	Outros achados clínicos e necessidade de exames complementares.
	Tosse Psicogênica	Anamnese dirigida.
	Disfunção de Cordas Vocais	Ausência de intervalo sem sintomas.

BIBLIOGRAFIA

1. Bierman CW. Environmental control of asthma Immunol Allergy Clin N Am, 16(4):753-764, 1996.
2. Greenberger PA. Asthma. In: Patterson R, Grammer C, Greenberger PA Allergic Diseases, Lipincott-Raven, Philadelphia, 5th ed, pp. 467-480, 1997.
3. Grumach AS, Machado L, Correa GM Asma brônquica. In: Carneiro-Sampaio MMS, Grumach AS Alergia e Imunologia em Pediatria, Sarvier, São Paulo, pp. 74-97, 1992.
4. Guidelines for the diagnosis and management of asthma: Second Expert Panel on the management of asthma, 1997 Meeting of the American Academy of Asthma, Allergy and immunology, February, p. 50, 1997.
5. II Consenso Brasileiro no Manejo da Asma. Rev Bras Alergia Imunopatologia, 21(Supl1):170-276, 1998.
6. Shapiro GG. Management of pediatric asthma: care by the specialist. Immunol Allergy Clin N Am, 18(1):1-23, 1998.

CAPÍTULO 13

Asma:
Tratamento

Flavio Sano

INTRODUÇÃO

O tratamento da asma deve abordar vários aspectos:

- o controle ambiental, ou seja, a orientação quanto à higiene de ambiente físico (vide Capítulo 2);
- a orientação alimentar, discutida com maiores detalhes no Capítulo 21;
- a fisioterapia respiratória ou a prática de exercícios respiratórios que devem ser recomendadas segundo indicação médica. A prática de esporte, sem restrições, pode ser estimulada e quando houver desencadeamento das crises por esforço físico, medicamentosos apropriados podem ser indicados;
- o apoio psicológico sempre que necessário, considerando-se que dinâmica familiar e a rotina de vida do paciente são modificadas pela doença;
- a imunoterapia (vide Capítulos 6 e 8);
- a farmacoterapia, propriamente dita, que será abordada a seguir.

A asma é uma doença complexa, cujos episódios de exacerbações acontecem sobre um substrato inflamatório crônico existente nos pulmões. Desta forma, o arsenal terapêutico utilizado para o seu tratamento é variado, compreendendo drogas que irão atuar no alívio dos sintomas e drogas consideradas antiinflamatórias, capazes de diminuir ou eliminar o processo inflamatório crônico. Algumas drogas consideradas neste capítulo possuem ambas as características, promovendo alívio dos sintomas e também atuando na inflamação.

DROGAS DE ALÍVIO

AGENTES BETA-AGONISTAS

Considerações Gerais

A utilização da adrenalina como droga capaz de aliviar os sintomas da asma e os efeitos sistêmicos da reação anafilática é conhecida há várias décadas. Porém seus efeitos alfa-adrenérgicos eram considerados indesejáveis ao tratamento da asma. A partir da molécula de adrenalina, outras moléculas foram desenvolvidas no sentido de minimizar ou eliminar os efeitos

alfa-adrenérgicos e dar maior especificidade e potência aos efeitos beta-2-adrenérgicos promotores de broncodilatação. Desta forma, surgiram medicações como salbutamol, terbutalina, procaterol, fenoterol e outros. Estas drogas possuem efeito predominantemente beta-2-agonistas que se estende por quatro a cinco horas quando utilizados por via inalatória e quatro a oito horas quando administrados por via oral. Mais recentemente outras modificações foram feitas nas moléculas destes beta-2-agonistas, originando drogas como o salmeterol e formoterol, capazes de promover oito a 12 horas de broncodilatação.

Mecanismo de Ação

São potentes relaxantes da musculatura lisa brônquica. Atuando diretamente sobre a musculatura lisa, são capazes de relaxar esta musculatura a despeito de estímulos constritores, ganhando propriedades funcionais de um antagonista. Também são capazes de inibir a ativação de mastócitos, mas não de basófilos, e a liberação de histamina, triptase e eicosanóides. Estes eventos contribuem para a eficácia dos beta-agonistas como inibidores da fase imediata da asma e garantem a propriedade de promoverem alívio de seus sintomas.

Indicações Clínicas

Considerados como drogas de primeira linha no tratamento da asma, são utilizados como broncodilatadores de acordo com a necessidade do alívio dos sintomas da crise asmática. A administração por via inalatória garante seu efeito tópico, através da liberação da droga diretamente sobre a mucosa brônquica, onde pode interagir com mastócitos de superfície e também atuar diretamente sobre a musculatura lisa brônquica. Possui início de ação em torno de cinco a 15 minutos. Os beta agonistas de curta duração promovem broncodilatação por quatro a seis horas, tornando inviável a sua utilização em sintomas noturnos da doença. Nestas situações, os beta-agonistas de longa duração podem ser usados, pois permitem que as doses sejam administradas apenas duas vezes ao dia. Os beta-agonistas podem ser administrados por via oral. Esta via, porém, vem sendo cada vez menos utilizada devido à maior possibilidade de produzirem efeitos sistêmicos indesejáveis. A administração parenteral é reservada ao tratamento do estado de mal asmático.

TEOFILINA

Considerações Gerais

A teofilina é uma droga utilizada no tratamento da asma há mais de 50 anos. É um broncodilatador de baixa potência, com grande número de efeitos colaterais. Possui ação antiinflamatória e imunomoduladora, sendo capaz de reduzir o número de linfócitos na inflamação alérgica brônquica.

Mecanismo de Ação

O mecanismo de ação da teofilina é multifatorial e ainda não foi totalmente esclarecido. A maioria dos seus efeitos clínicos se deve à inibição inespecífica das fosfodiesterases (PDE) e ao antagonismo dos receptores de adenosina. A inibição da PDE-5 causa relaxamento da musculatura lisa das vias aéreas, enquanto a inibição das PDE-3 e 4 tem efeito antiinflamatório. A inibição dos receptores de adenosina pode diminuir a liberação de mediadores de mastócitos.

Indicações Clínicas e Efeitos Colaterais

Possui limitadas indicações no tratamento agudo e de manutenção da asma. No tratamento agudo está indicada como tratamento aditivo em pacientes hospitalizados, que não respondem adequadamente aos beta-2-agonistas inalados e corticóides sistêmicos. Estudos demonstraram limitado efeito broncodilatador, em comparação aos beta-2-agonistas e o tratamento concomitante com ambas as drogas apresenta efeito broncodilatador adicional discreto, com aumento significativo dos efeitos colaterais. Por via endovenosa, deve ser administrada por infusão lenta e com monitorização. Nos casos de insuficiência respiratória, a sua indicação ainda não é bem determinada.

No tratamento de manutenção, estudos demonstram que em pacientes com asma moderada e sintomas persistentes não controlados com corticóide inalado, a adição de teofilina em baixas doses, com objetivo de se atingir concentrações séricas abaixo da faixa terapêutica, é capaz de controlar os sintomas, à semelhança dos resultados obtidos com a duplicação da dose de corticóide inalado.

A teofilina é uma opção quando existe preferência pelo tratamento via oral, ao invés do inalatório; quando não existe adesão ao tratamento inalatório; na asma com sintomatologia noturna; e como adjuvante à corticoterapia inalatória na tentativa de reduzir as doses dos corticóides inalados.

Os efeitos antiinflamatórios são observados com níveis séricos entre 5 e 10mcg/ml e os efeitos broncodilatadores entre 5 e 15mcg/ml, sendo que níveis tóxicos encontram-se próximos aos níveis para a obtenção da broncodilatação. Os níveis séricos podem ser alterados por fatores como idade, dieta, doenças hepáticas e interações com drogas. Devido à limitada eficácia terapêutica e aos riscos potenciais de toxicidade, a teofilina tem hoje em dia, poucas indicações no tratamento da asma.

AGENTES ANTICOLINÉRGICOS

Agentes antimuscarínicos derivados do estramônio, beladona e da hioscina têm sido utilizados no tratamento da asma, há séculos. A inibição dos receptores muscarinicos M3 da acetilcolina, relacionada diretamente com os eventos constritores da musculatura lisa brônquica mediados pelo GMP-cíclico, representa um interessante aspecto para a intervenção medicamentosa no tratamento da asma.

Apesar dos diversos estudos sobre os benefícios da atropina no tratamento da asma, mesmo este agente possuindo uma ação broncodilatadora, seus efeitos inibitórios sobre o sistema nervoso parassimpático, particularmente o coração, torna a sua utilização atualmente injustificada.

Derivados atropínicos mais recentemente desenvolvidos, como o brometo de ipratrópio e brometo de oxitrópio, possuem potente efeito anticolinérgico tópico, pouca absorção sistêmica e discretos efeitos indesejáveis. Porém, seus efeitos broncodilatadores são considerados discretos quando comparados aos dos agentes beta-2-agonistas, o que torna sua indicação como broncodilatador, secundária no tratamento da asma. Entretanto, alguns estudos têm demonstrado efeito broncodilatador superior nos pacientes em que o brometo de ipratrópio foi utilizado concomitantemente ao beta-2-agonista, comparados àqueles onde o beta-2-agonista foi utilizado isoladamente.

DROGAS DE ALÍVIO COM PROPRIEDADES ANTIINFLAMATÓRIAS

CROMOGLICATO DISSÓDICO E NEDOCROMIL SÓDICO

Considerações Gerais

São definidas como drogas capazes de inibir tanto a fase imediata quanto a inflamação alérgica crônica da asma. O cromoglicato dissódico foi introduzido inicialmente como um

estabilizador da membrana de mastócitos. Esta propriedade é responsável em parte pela atividade profilática contra a resposta de hipersensibilidade imediata. Seus efeitos sobre a inflamação crônica da doença se devem provavelmente à capacidade de inibir a ativação e o influxo de células inflamatórias, incluindo os eosinófilos para o sítio da reação. O nedocromil foi desenvolvido posteriormente com o objetivo mais específico de atuar na inflamação pulmonar associada à asma.

Suas propriedades físico-químicas, proporcionam qualidades como a sua retenção no local de ação sobre a mucosa brônquica. Quando deglutidas são pouco absorvidas e totalmente excretadas nas fezes e persiste no compartimento extracelular, ocasionando baixa toxicidade. Por estas características possuem a desvantagem de não poder ser utilizadas por via oral no tratamento da asma.

Mecanismos de Ação

O cromoglicato dissódico foi originalmente considerado como um estabilizador das membranas de mastócitos, diminuindo desta forma a liberação de mediadores por estas células. O mecanismo pelo qual a droga é capaz de reduzir a liberação de mediadores como histamina, prostaglandina D2 e leucotrieno C4 provavelmente é decorrente do bloqueio das funções dos canais de cloro. Embora sua ação sobre os mastócitos possa explicar os seus efeitos sobre a broncoconstrição induzida pelos alérgenos, exercício e ar frio, não é suficiente para explicar os efeitos induzidos por irritantes como dióxido sulfúrico. Um efeito sobre o reflexo neuronal, envolvendo possivelmente as fibras neuronais sensoriais tipo C, tem sido postulado. A capacidade do nedocromil sódico inibir a broncoconstrição induzida pela bradicinina e capsaicina corroboraria esta hipótese. Portanto, existiriam dois prováveis mecanismos pelos quais o cromoglicato dissódico e nedocromil sódico exerceriam suas funções sobre a fase imediata na crise asmática.

Além de suas ações sobre a resposta imediata, estas drogas também seriam capazes de proteger o paciente contra a fase tardia da resposta alérgica induzida por antígenos e o desenvolvimento da hiper-responsividade brônquica, eventos associados com o acúmulo e ativação de células inflamatórias no local da reação, particularmente os eosinófilos. O nedocromil sódico tem demonstrado potência superior ao cromoglicato nestas funções; além disso o nedocromil, ao contrário do cromoglicato, é capaz de inibir a ativação de plaquetas em pacientes sensíveis à aspirina.

Indicações Clínicas

Estas drogas ocupam papel bem definido no controle da asma leve e moderada, sendo insuficientes para o controle da asma grave. Suas grandes vantagens estão relacionadas à ausência de toxicidade sistêmica — crises de tosse passageiras e sibilância discreta têm sido referidas alguns minutos após a sua administração. A capacidade de atuarem tanto na reação imediata da asma, quanto na fase tardia, bem como a prevenção do desenvolvimento da hiper-responsividade brônquica, propicia amplo espectro de uso. Entretanto, a desvantagem destas drogas consiste no relativo baixo índice de potência e eficácia. Aproximadamente 30% dos pacientes que as utilizam não obtêm controle satisfatório da doença.

A utilização de dose única profilática demonstrou ser eficaz tanto na prevenção aos desencadeamentos da resposta alérgica imediata, quanto nas respostas imediatas e tardias ao desencadeamento pelo exercício. Entretanto, para serem alcançados os efeitos preventivos sobre o desenvolvimento da hiper-responsividade brônquica é necessária a sua utilização por pelo menos um a dois meses. Estas drogas parecem ser particularmente úteis no tratamento da asma nas crianças e naqueles pacientes onde se procura minimizar os efeitos colaterais da utilização dos corticosteróides inalados.

Modificadores de Leucotrienos

Considerações Gerais

A mais nova classe de medicamentos antiinflamatórios da asma são os modificadores de leucotrienos. Os leucotrienos pró-inflamatórios são metabolizados a partir do ácido araquidônico, e podem causar muitas das características da asma. A provocação broncopulmonar inalatória com leucotrienos, especialmente LTD4, leva à broncoconstrição, hipersecreção de muco, edema e aumento da eosinofilia pulmonar. Existem duas classes de modificadores de leucotrienos disponíveis atualmente: os inibidores da 5-lipoxigenase e os antagonistas do receptor de leucotrienos. Ao contrário das formulações inalatórias de cromoglicato, nedocromil e esteróides, os modificadores de leucotrienos são administrados por via oral. Montelucaste é administrado uma vez ao dia e possui formulação mastigável para crianças a partir de dois anos de idade. Zafirlucaste é administrado duas vezes ao dia e zileuton é prescrito quatro vezes ao dia.

Indicações Clínicas

Estudos clínicos têm demonstrado que os modificadores de leucotrienos beneficiam pacientes com asma leve e moderada, melhorando a função pulmonar e reduzindo a hiper-responsividade das vias aéreas. Além de seus efeitos antiinflamatórios, apresentam ação broncodilatadora leve. Quando estudados profilaticamente em pacientes com asma persistente leve à moderada, estes medicamentos controlaram as exacerbações desencadeadas por alérgenos, estímulos não alérgênicos e o broncoespasmo induzido pelo exercício. Usados concomitantemente com um beta-agonista inalatório, administrado quando necessário, os modificadores de leucotrienos são eficazes em muitos casos de asma persistente leve à moderada. Eles podem também ser úteis no indivíduo com asma persistente grave como um agente poupador de corticosteróide.

Consensos sobre o tratamento de asma têm posicionado os modificadores de leucotrienos como alternativa ao tratamento com corticosteróides na asma leve persistente. Experiências atuais têm demonstrado que estas drogas são eficazes em pacientes com graus variados de gravidade de apresentação da doença. Estes agentes têm sido utilizados em adição à terapêutica com corticosteróides, permitindo a redução das doses de esteróides e também com o objetivo de reduzir ou até mesmo substituir esta droga em pacientes selecionados.

Efeitos Colaterais

Zileuton causou alterações nas enzimas hepáticas de um pequeno subgrupo de indivíduos asmáticos e os testes da função hepática são recomendados antes e periodicamente após o início da terapia. Zafirlucaste tem sido associado com o surgimento de síndrome de vasculite de Churg-Strauss em alguns indivíduos com asma crônica quando a dose de esteróide é reduzida, mas a relação causa e efeito não foi documentada. Os modificadores de leucotrienos são entretanto, relativamente seguros, sem qualquer dos efeitos adversos observados com os corticosteróides. Devido à facilidade de administração por via oral, os modificadores de leucotrienos constituem um adjunto eficaz no controle da asma.

DROGAS ANTIINFLAMATÓRIAS

Corticosteróides

Considerações Gerais

Os corticosteróides têm sido a droga de escolha para o tratamento da asma grave desde a sua introdução no mercado na década de 1950. Mais recentemente, tem sido observado que a

sua utilização, mesmo nos casos de asma leve e moderada, pode reduzir a inflamação brônquica já existente nestes tipos de apresentação da doença, alterando a evolução da mesma. Porém, deve-se ressaltar que os corticosteróides possuem efeitos colaterais indesejáveis e debilitantes, que podem aparecer com o uso da droga de modo inadequado ou incorreto.

O glicocorticóide natural liberado pela zona fasciculada da córtex adrenal é a hidrocortisona. Quando se utiliza esta droga no tratamento da asma, deve-se considerar que esta molécula possui potente efeito antiinflamatório, porém, com consideráveis efeitos também sobre o metabolismo da glicose e absorção mineral pelos rins. As manipulações químicas realizadas sobre a molécula dos esteróides tiveram como objetivo remover a ação mineralocorticóide, porém ainda não foram suficientes para separar o efeito antiinflamatório, dos efeitos glicocorticóides. Outras alterações levaram a uma otimização do espectro farmacocinético da molécula, para a atividade sistêmica; o aumento da potência e duração do efeito; e para utilização local sobre os pulmões. Foram necessárias modificações que propiciassem menor e mais lenta absorção pela mucosa brônquica, bem como seu rápido metabolismo ao atingir a circulação sistêmica. O primeiro critério foi atingido com a introdução do dipropionato éster da beclometasona, que tem sido utilizado na forma de aerossol por vários anos, com efeitos colaterais sistêmicos reduzidos. Mais recentemente se conseguiu rapidez na metabolização da droga ao atingir a circulação, com a introdução da budesonida e propionato de fluticasona.

Mecanismos Moleculares de Ação dos Glicocorticóides

Há evidências de que entre os mecanismos moleculares de ação dos glicocorticóides encontra-se a inibição da ação de fatores de transcrição como o fator de ativação de proteína 1 (AP-1) e o fator nuclear kappa-beta (NFkβ). O NFkβ é encontrado em diferentes células e aumenta a expressão dos genes para muitas citocinas, enzimas e moléculas de adesão em doenças inflamatórias crônicas. Um destes genes é responsável pela produção da enzima óxido nítrico sintetase indutível, cuja expressão encontra-se aumentada em células epiteliais das vias aéreas e em macrófagos de pacientes asmáticos. A ciclooxigenase-2, outra enzima indutível regulada pelo NFkβ, é responsável pelo aumento na produção de prostaglandinas e tromboxanes em doenças inflamatórias. Em todas as doenças inflamatórias crônicas, as moléculas de adesão recrutam células inflamatórias, como neutrófilos, eosinófilos e linfócitos T da circulação, para os locais da inflamação. O NFkβ regula a expressão de vários genes responsáveis pelas moléculas de adesão, como a molécula de adesão intercelular 1 (ICAM-1), a molécula de adesão vascular celular 1 (VCAM-1) e a E-selectina. A produção de interleucina-1-beta (IL1-β), fator de necrose tumoral alfa (TNF-α), interleucina-6 (IL-6), fator estimulador de colônias de macrófagos e granulócitos (GM-CSF) e muitas citocinas quimiotáticas que estão aumentadas em asmáticos. Todas estas citocinas têm importante papel no processo inflamatório. As IL1-β e TNF-α podem influenciar a gravidade da doença, possivelmente pela ativação persistente de NFkβ.

Os glicorticóides são capazes de inibir a ação dos fatores de transcrição AP-1 e o NFkβ. No citoplasma, os glicocorticóides ativam receptores específicos, que movem-se ao núcleo, onde ligam-se a elementos específicos de reconhecimento de glicocorticóides, na região promotora gênica, resultando em uma maior transcrição de proteínas antiinflamatórias, como a lipocortina-1, a IL-10, o antagonista de receptor de IL-1 e a endopeptidase neutra. A lipocortina-1 inibe a ação da fosfolipase A2, que regula a liberação do ácido araquidônico, a partir de fosfolipídios da membrana celular. Na ausência de ácido araquidônico livre, não ocorrerá a ativação das vias da ciclooxigenase e lipooxigenase, que produzem respectivamente prostaglandinas e leucotrienos. Por outro lado, os glicocorticóides diminuem a transcrição de expressão de genes envolvidos na inflamação. Isto possivelmente por uma interação direta entre o receptor GR de glicocorticóide e os fatores AP-1 ou NFkβ. Portanto, os glicocorticóides ativam os receptores GR que ligam-se a NFkβ ativados, impedindo sua ligação a sítios específicos, localizados em genes que participam no processo inflamatório.

Vias de Administração dos Corticosteróides

Os corticosteróides são bem absorvidos por via oral devido às suas características lipofílicas. Na escolha de um corticosteróide por via oral deve-se levar em consideração os custos, a segurança a longo prazo e a aderência ao tratamento. A prednisolona, a prednisona e a dexametasona são os corticosteróides orais mais prescritos. A prednisona, originalmente inativa, tem a desvantagem de necessitar da conversão à prednisolona para exercer seu efeito. Esta conversão, entretanto, ocorre de uma maneira muito eficaz no fígado e em outros órgãos pela ação da 11-beta-desidrogenase hidroxiesteróide. A dexametasona apresenta uma meia-vida mais longa, representando uma desvantagem em seu uso, principalmente por um período prolongado, devido à interferência no eixo hipotálamo-hipófise-adrenal. O deflazacort é um corticosteróide com potência farmacológica semelhante à prednisona, com a vantagem de apresentar menos efeito no metabolismo ósseo e de carboidratos. Suas propriedades farmacocinéticas não são ainda totalmente conhecidas, aparentemente assemelhando-se às da prednisolona.

Para aumentar a solubilidade endovenosa, os corticosteróides são freqüentemente esterificados. São utilizados de preferência em forma de ésteres de fosfato e hemi-succinatos. O hemi-succinato de metilprednisolona e o fosfato de dexametasona são comumente usados em apresentação endovenosa, para situações de emergência.

O principal objetivo da administração dos corticosteróides tópicos nas vias aéreas é a possibilidade da aplicação de uma dose reduzida, obtendo-se uma boa eficácia clínica. Por outro lado, consegue-se desta maneira uma menor incidência de efeitos colaterais. Os corticosteróides disponíveis em nosso meio, para uso pulmonar, são o dipropionato de beclometasona, a budesonida, o propionato de fluticasona, o acetonido de triancinolona, e a flunisolida. Para uso nasal, encontra-se ainda disponível o furoato de mometasona (vide Anexo I).

Desde que os efeitos terapêuticos dos corticosteróides inalados são aparentemente locais, é essencial que haja uma boa deposição pulmonar e nasal. Outro importante aspecto da terapia inalatória é a contribuição relativa da absorção da dose inalada a partir do pulmão (nariz) e do trato gastrointestinal. Embora o efeito terapêutico desejado resulte da deposição pulmonar (nasal) da droga, os efeitos colaterais sistêmicos são o resultado da droga que se encontra disponível sistemicamente (absorção local + porção deglutida e não inativada). Para drogas com uma disponibilidade oral grande, a contribuição relativa da fração deglutida para a exposição sistêmica total é considerável. Para drogas com disponibilidade oral baixa, a fração deglutida corresponde a uma pequena parte da exposição sistêmica. O enxágüe bucal pode reduzir a contribuição oral para a biodisponibilidade sistêmica, para drogas inaladas.

Para inalação são utilizados quatro modelos de dispositivos: o inalador pressurizado (pMDI), espaçadores conectados aos pMDIs, os inaladores de pó seco (DPIs) e os nebulizadores.

Muitos tipos de nebulizadores são utilizados, embora sua atuação com as diferentes formulações de corticosteróides seja praticamente desconhecida. Constitui-se no método com menor aproveitamento do conteúdo inalado. Deve-se observar a recomendação da indústria farmacêutica em relação ao melhor nebulizador a ser usado para cada droga.

Além da variabilidade entre os produtos existe a variabilidade entre os indivíduos, relacionada com a técnica de uso.

Efeitos Colaterais dos Corticosteróides

Em linhas gerais, admite-se que, as complicações associadas com o uso de corticosteróides, resultem de alterações nas funções celulares, no balanço hidreletrolítico, de modificações da resposta imune ou da supressão da função do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal.

A ocorrência destes efeitos adversos em um determinado paciente depende da via de administração, dose e tempo de uso de corticosteróide e da suscetibilidade individual.

A administração oral diária de corticosteróides aumenta o risco de complicações, incluindo osteoporose e osteonecrose. O risco de efeitos colaterais pode ser reduzido, limitando-se a administração para períodos inferiores a três semanas. Neste sentido, particularmente, os riscos de atraso de crescimento e supressão prolongada do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal podem ser diminuídos.

A prescrição em dias alternados, minimiza uma variedade de efeitos colaterais cortico-dependentes, destacando-se os efeitos cushingóides e os decorrentes da supressão adrenal. Se possível, as doses devem ser administradas pela manhã (até no máximo às 15 horas), para uma menor supressão no eixo hipotálamo-hipófise-adrenal.

Estudos realizados em voluntários normais e em pacientes asmáticos, têm demonstrado que independentemente do corticosteróide utilizado, são observados poucos efeitos colaterais quando são utilizadas doses de até 400mcg/dia em crianças e de até 800mcg/dia em adultos. De uma forma geral, os efeitos colaterais são mais observados quando são utilizados glicocorticóides com alta disponibilidade oral, como por exemplo o dipropionato de beclometasona.

Os efeitos colaterais locais mais comuns com o uso de corticosteróides inalatórios, incluem disfonia, candidíase orofaríngea, tosse e irritação de garganta podem ocorrer imediatamente após a inalação dos corticosteróides sendo estes efeitos mais atribuídos aos propelentes do que à própria droga.

Observa-se que alguns pacientes, submetidos à terapia com altas doses de corticosteróides, desenvolvem poucos efeitos adversos, enquanto que outros, tratados com doses menores e intervalos mais curtos, apresentam mais efeitos colaterais. Em parte, esta diferença de sensibilidade pode ser relacionada a diferenças individuais na ligação do corticosteróides à proteína plasmática carreadora e a variações no metabolismo e *clearance* dos esteróides sintéticos.

PRINCÍPIOS DO TRATAMENTO

CONSIDERAÇÕES GERAIS

A inflamação persistente das vias aéreas com resultante hiper-responsividade é hoje reconhecida universalmente na asma. Esta evidência é forte argumento na recomendação de que a terapia deve focalizar de forma especial a redução da inflamação, evitando-se o contato com alérgenos e enfatizando o uso precoce de agentes antiinflamatórios. Diversos estudos demonstraram que a introdução precoce de tratamento antiinflamatório pode resultar em melhor preservação da função pulmonar a longo prazo. Subjacente a esses achados está a idéia de que o remodelamento das vias aéreas pode resultar em lesões irreversíveis (vide Capítulo 11). Por outro lado, a asma leve pode assim permanecer por muitos anos. Estudos longitudinais definitivos são necessários. Alguns pacientes certamente desenvolvem obstrução irreversível após muitos anos de atividade da doença. A percentagem é pequena e provavelmente os doentes mais graves têm risco maior. Igualmente, faltam dados definitivos demonstrando que o tratamento antiinflamatório proteja contra lesões irreversíveis das vias aéreas. Como resultado, o tratamento atual é dirigido para controlar os sintomas e prevenir crises.

De início, administrar o tratamento num nível mais elevado em relação à gravidade para conseguir um controle rápido. Isso pode ser conseguido ou por um curso breve de corticóide sistêmico junto com corticosteróide inalado, ou iniciando corticosteróide inalado em doses médias ou altas associadas ou não a beta-agonistas de longa duração. Uma vez obtido o controle, reduzir o tratamento. Isso resultará em supressão mais rápida da inflamação, restauração da função pulmonar, maior confiança no tratamento e alívio rápido dos sintomas.

Uma vez obtido o controle, usualmente em menos de 30 dias, pode-se reduzir o tratamento farmacológico com o objetivo de identificar a terapia mínima que mantenha esse controle. A dose do corticosteróide inalado deve então ser reduzida 25% a cada dois-três meses após controle.

Os resultados desejados no caso da asma leve e moderada bem controlada são sintomas mínimos, ocasionais, uso de broncodilatador ocasional, atividades habituais e físicas normais, sono normal e função pulmonar normal. Já na asma grave, espera-se maior redução possível dos sintomas, uso de broncodilatadores de alívio não diário, atividades e sono não prejudicados semanalmente, função pulmonar no máximo com obstrução de grau leve, ausências de idas a pronto-socorros e internações e efeitos colaterais mínimos da medicação (vide Capítulo 12).

TRATAMENTO DE MANUTENÇÃO

Asma Leve

Utilizar agente beta-2-agonista de curta duração inalado (aerossol dosificador associado ou não a espaçador, inalador de pó seco, solução para nebulização) quando necessário, antes de exercício e/ou exposição aos alérgenos, quando previsível. Como alternativa pode-se utilizar teofilina ou agente beta-2-agonista de curta duração por via oral.

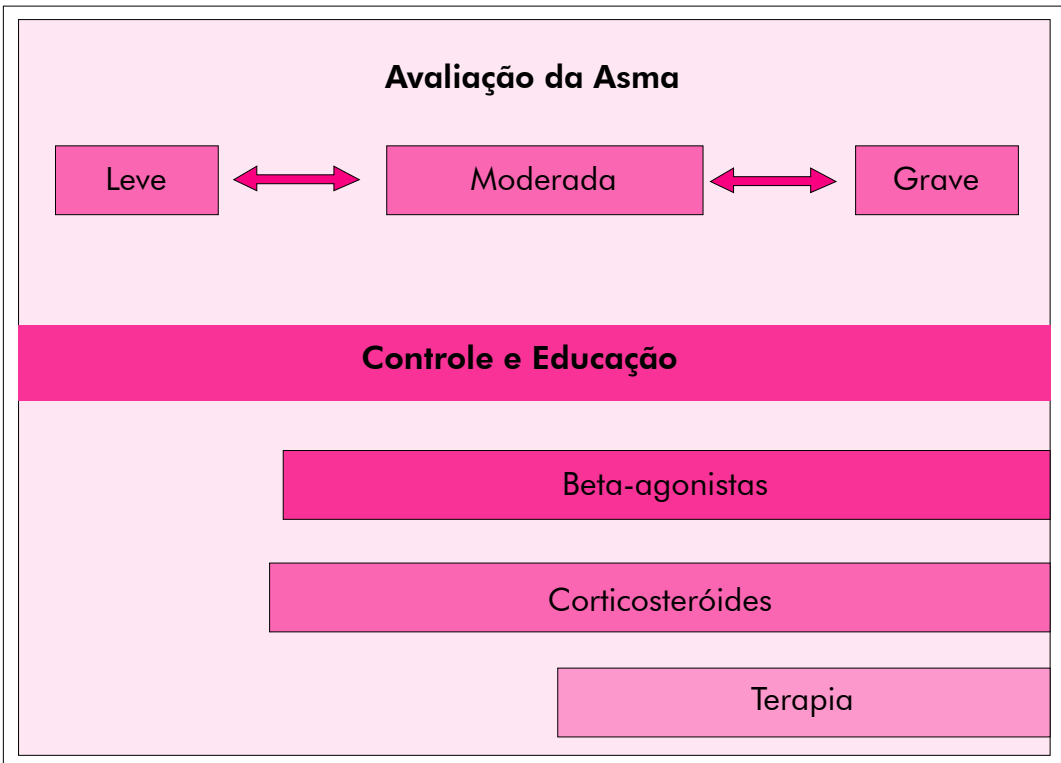



Fig. 13.1 — *Tratamento da asma — esquema geral.*

Asma Moderada

Para alívio de sintomas agudos, recomenda-se o emprego de agente beta-2-agonista inalado de curta duração, quando necessário, até quatro vezes ao dia. Como tratamento antiinflamatório, deve ser iniciado o corticosteróide inalado (0,5 a 1mg/dia de dipropionato de beclometasona ou equivalente, com espaçador) e reavaliação em quatro a seis semanas. Havendo controle, a dose do corticosteróide inalado deverá ser reduzida gradativamente até substituí-lo pelo cromoglicato dissódico (nebulímetro pressurizado, associado a espaçador ou cápsulas de pó seco) ou nedocromil sódico (nebulímetro pressurizado associado ou não a espaçador) inalados.

Caso não haja controle, recomenda-se acrescentar ao esquema de tratamento um agente beta-2-agonista de longa duração (salmeterol ou formoterol) ou teofilina de liberação lenta com posterior reavaliação em três meses. Havendo melhora, a teofilina e/ou beta-2-agonista de longa duração devem ser retiradas, reduzida a dose de corticosteróide inalado e, assim que possível, substituído pelo cromoglicato dissódico ou nedocromil sódico inalados. Caso não haja controle, a dose do corticosteróide inalado deve ser dobrada e, se assim permanecer, o paciente deve ser reclassificado quanto à gravidade da asma.

Como medicação profilática tem sido recomendado o uso do cromoglicato dissódico ou nedocromil sódico (quatro a seis semanas) inalados. Recentemente disponível em nosso meio, os antagonistas dos receptores de leucotrienos podem ser considerados em substituição a baixas doses de corticosteróides inalados, para esses pacientes; montelucast a partir dos seis anos de idade e o zafirlucast após os 12 anos.

Asma Grave

O esquema de tratamento para esses pacientes compreende a administração de um agente beta-2-agonista de curta duração inalado quatro vezes/dia associado à teofilina de liberação lenta ou a agente beta-2-agonista de longa duração, associado a corticosteróide inalado em doses elevadas (1-1,5mg/dia de dipropionato de beclometasona ou equivalente, com espaçador). Se não houver controle clínico, a adição de corticosteróide oral pode ser necessária. Entretanto, antes disso, deve se considerar o emprego de fluticasona. Caso esse esquema falhe, introduzir corticosteróide oral. Obtido o controle, suspender o corticosteróide oral e proceder do mesmo modo que com a asma moderada. Na impossibilidade de suspensão do corticosteróide oral, tentar esquema de dias alternados e, não sendo possível, manter com a menor dose capaz de estabelecer controle.

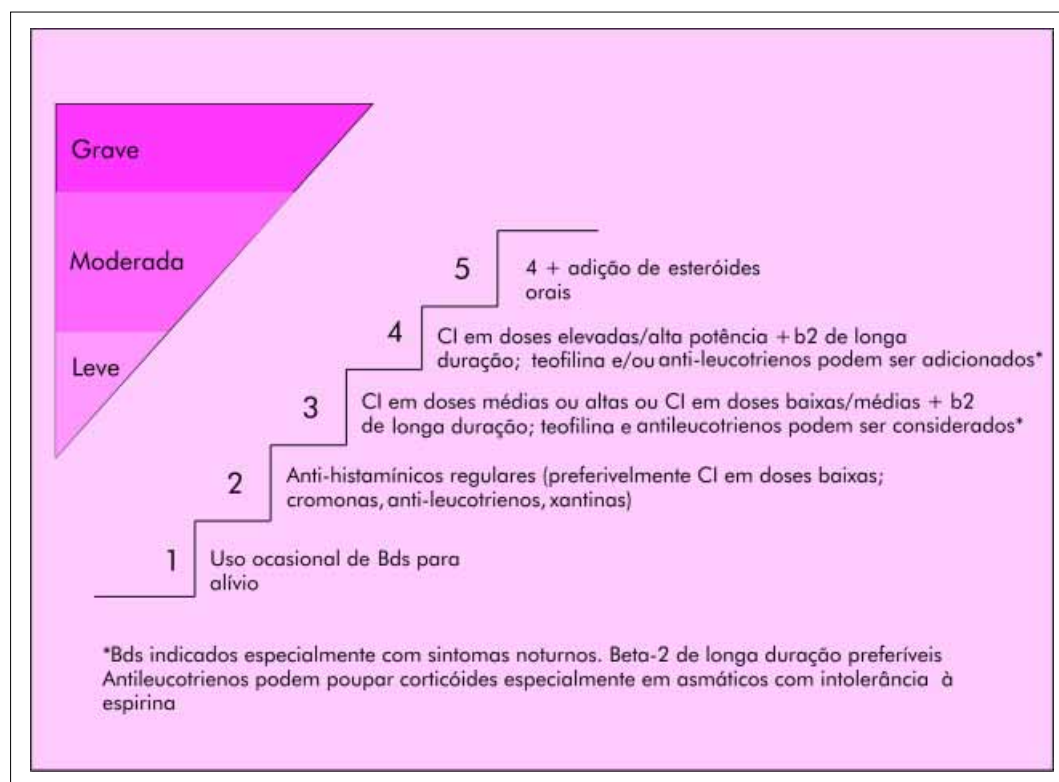



Fig. 13.2 — *Etapas no tratamento da asma (II Consenso Brasileiro no Manejo da Asma, 1998).*

BIBLIOGRAFIA

Agentes Beta-agonistas

1. Martinez FD, Gravas PE, Baldini M et al. Association between genetic polymophisms of the beta-2 adreno-receptor and response to albuterol in children with and without a history of wheezing. J Clin Invest 100:3184, 1997.
2. Meijir RJ, Kerstejens HAM, Posma DS. Comparison of guidelines and self-assessment plans in asthma. Eur Respir J 10:1163-1172, 1997.
3. Moore RH, Khan A, Dickey BF. Long-acting inhaled beta-2 agonist in asthma therapy. Chest 113:1095-1108, 1998.
4. Nelson HS. Beta-adrenergic bronchodilators. N Engl J Med 333:499-506, 1995.
5. Nelson JA, Sauss L, Skowrnsky M et al. Effect of long-term salmeterol treatment on exercise-induced asthma. N Engl J Med 339:141-146, 1998.
6. Pawels RA, Lofdahl CG, Posta DS et al. Effect of inhaled formoterol and budesonide on excerbation of asthma. N Engl J Med 337:1405-1411, 1997.
7. Rizzo JA. Broncodilatadores beta-adrenérgicos de longa duração. Segurança, eficácia e indicações. J Pneumol 23:93-100, 1997.
8. Russei G, Williams DA. Weller P et al. Salmeterol xinafoate in children on high dose inhaled steroids. Ann Allergy Asthma Immunol 75:423-428, 1995.
9. Verbene AAPH, Frost C, Roorda RJ et al. One year treatment with salmeterol compared with beclomethasone in children with asthma. Am J Respir Crit Care Med 156:688-695, 1997.

Teofilina

1. Davies B, Brooks G, Devoy M. The efficacy and safety of salmeterol compared to theophylline: meta-analysis of nine controlled studies. Repir Med 92:256-263, 1998.
2. Evans DJ, Taylor DA, Zetterstrom O et al. A comparison of low-dose inhaled budesonide plus theophylline and high-dose inhaled budesonide for moderate asthma. N Engl J Med 337:1412-1418, 1997.
3. Goodmam DC, Littenberg B, O'Connor GT, Brooks JG. Theophylline in acute childhood asthma: a meta-analysis of its efficacy. Pediatr Pulmonol 21:211-218, 1996.
4. Kidney J, Dominguez M, Taylor PM et al. Immunomodulation by theophylline in asthma. Demonstration by withdrawal of therapy. Am J Respir Crit Care Med 151:1907-1914, 1995.
5. Littenberg B. Aminophylline treatment in severe acute asthma: a meta-analysis. JAMA 259:1678-1689, 1988.
6. Nuhoblu Y, Daí A, Barlen IB, Basaran MM. Efficacy of aminophylline in the treatment of acute asthma exacerbation in children. Ann Allergy Asthma Immunol 80:395-398, 1998.
7. Reed CE, Offord KP, Nelson HS et al. Aerosol beclomethasone dipropionate spray compared with theophylline as primary treatment for chronic mild to moderate asthma. J Allergy Clin Immunol 101:14-28, 1998.
8. Rodrigo C, Rodrigo G. Treatment of acute asthma lack of therapeutic benefit and increase of the toxicity from aminophylline given in addition to high doses of salbutamol delivered by metered-dose inhaler with a spacer. Chest 106:104-108, 1994.
9. Selby C, Engleman HM, Fitzpatrick MF et al. Inhaled sameterol or oral theophylline in nocturnal asthma? Am J Respir Crit Care Med 155:104-108, 1997.
10. Wenberger M, Hendeles L. Theophlline in asthma. N Engl J Med 334:1380-1388, 1996.

Agentes Anticolinérgicos

1. Beakes DF. The use of anticholinergics in asthma. J Asthma 34:357-368, 1997.
2. Lin RY, Pesola GR, Bakalchyck L et al. Superiority of ipratropium plus albuterol over albuterol alone in the emergency department management of adult asthma: a randomized clinical trial. Ann Emerg Med 31:208-213, 1998.
3. Osmond MH, Klassen TP. Efficacy of ipratropium bromide in acute childhood asthma: a meta-analysis. Acad Emerg Med 2:651-656, 1995.
4. Qureshi F, Pestian J, Davies P et al. Effect of nebulized ipratropium on the hospitalization rates of children with asthma. N Engl J Med 339:1030-1035, 1998.

Cromoglicato Dissódico e Nedocromil Sódico

1. Barnes PJ, Holgate ST, Laitinen, Pawels R. Asthma mechanisms, determinants of severity and treatment: the role of nedocromil sodium. Clin Exper Allergy 25:71-78, 1995.
2. Monalitsas ND, Wang J Devalia JL et al. Regular albuterol, nedocromil sodium and bronchial inflammation in asthma. Am J Respir Crit Care Med 151:1925-1930, 1995.
3. Rossi JA. Nedocromil sódico. J Pneumol. 21:295-300, 1995.
4. Schwartz H, Blumesthal M. Brady R et al. A comparative study of the clinical efficacy of nedocromil and placebo. How does cromolyn sodium compare as an active control treatment? Chest 109:945-952, 1996.

Modificadores de Leucotrienos

1. Gross NJ. Leukotriene modifiers: what place in asthma management? J Respir Dis 19:241-261, 1998.
2. Horwitz RJ, McGill KA, Busse WW. The role of leukotriene modifiers in the treatment of asthma. Am J Respir Crit Care Med 157:1363-1371, 1998.
3. Ind PW. Anti-leukotriene intervention: is there adequate information for clinical use in asthma? Respir Med 90:575-586, 1996.
4. Leff JA, Busse WW, Pearlman D et al. Montelukast, a leukotriene-receptor antagonist, for the treatment of mild asthma and exercise-induced bronchoconstriction. N Engl J Med. 339:14152, 1998.
5. O'Byrne PM, Israel E, Drazen JM. Antileukotrienes in the treatment of asthma. Ann Intern Med 127:472-480, 1997.
6. Reiss TF, Chervinsky P, Dockhoen RJ et al. Montelukast, a once-daily leukotriene receptor antagonist, in the treatment of chronic asthma: a multicenter, randomized, double blind trial. Arch Intern Med 1581213-1219, 1998.
7. Sampson A, Holgate S. Leukotriene modifiers in the treatment of asthma. Look promising across the broad of asthma severty. BMJ 316:1257-1258, 1998.

Corticosteróides

1. Barnes PJ. Inhaled glucocorticoids for asthma. New Engl J Med 332(13):868-875, 1995.
2. Barnes PJ. Mechanism of action of glucocorticoids in asthma. Am J Respir Crit Care Med 154:S21-S27, 1996.
3. Barnes PJ. Molecular mechnisms of glucocorticoids action in asthma. Pulm Pharmacol & Therapeutics 10:3-19, 1997.
4. Barnes PJ. Nuclear Factors-kb — A pivotal transcription factor in chronic inflammatory diseases. N Engl J Med 336:1066-1071, 1997.
5. Chrousos GP. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis and immunemediated inflammation. N Engl J Med 332:1351-1362, 1995.
6. Denyer J, Dyche T. Improving the efficiency of gas power nebulizers. Eur Respir J. 6(suppl 17):148s, 1993.
7. Jenkins CR, Woolcock AJ. Effect of prednisone and beclomethasone dipropionate on airway responsiveness in asthma: a comparative study. Thorax 43:378-384, 1988.
8. Juniper EF, Kline PA, Vanzieleghem MA, Hargreave FE. Reduction of budesonide after a year of increased use: a randomized controlled trial to evaluate whether improvements in airway responsiveness and clinical asthma are maintained. J Allergy Cli Immunol 87:483-489, 1991.
9. Laitinen LA, Laitinen A, Haahtela T. Airway mucosao inflammation even in patients with newly diagnosed asthma. Am Rev Respir Dis 147:697-701, 1993.
10. Newman SP, Pavia D, Morén F, Sheatan NF, Clarke SW. Deposition of pressurized aerosols in the human respiratory tract. Thorax , 36:52-55, 1981.
11. O'Byrne PM, Cuddy L, Taylor DW, Birch S, Morris J, Syrotuik J. Efficacy and cost benefit of inhaled corticosteroids in patients considered to have mild asthma in primary care practice. Can Respir J 3:169-175, 1996.
12. Thorsson L Edsbäcker S, Conradson TB. Lung deposition of budesonide from Turbuhaler is twice that from a pressurized metered dose inhaler pMDI. Eur Respir J 7:1839-1844, 1994.

Princípios do Tratamento

1. Barnes PJ, Godfrey S, Naspitz CK. Asma. Londres: Martin Dunitz, 77p., 1997.
2. British Thoracic Society. New guidelines on asthma management. Aim to control symptoms rapidly, with higer initial doses of steroid and earlier juse of beta agonists. BMJ 314:314-316, 1997.
3. Global strategy for asthma management and prevention. National Heart, Lung and Blood Institute/ WHO Workshop report, Publication, 95-3659, 1995.
4. National Institutes of Health; National Hearth, Lung, and Blood Institute. Practical guide for the diagnosis and management of asthma. NIH Publication 97-4053, 1997.
5. Sociedade Brasileira de Alergia e Imunopatologia, Sociedade Brasileira de Pediatria, Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. I Consenso Brasileiro no Manejo da Asma. BG Cultural, São Paulo, SP, 1994.
6. Sociedade Brasileira de Alergia e Imunopatologia, Sociedade Brasileira de Pediatria, Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. II Consenso Brasileiro no Manejo da Asma. BG Cultural, São Paulo, SP, 1999.
7. Warner JO, Naspitz CK, Cropp GJA et al. Third International Pediatric Consensus Statement on the Management of Childhood Asthma. Pediatr Pulmonol 25:1-17, 1998.

CAPÍTULO

Tosse

José Dirceu Ribeiro
Maria Angela Ribeiro

INTRODUÇÃO

A tosse é o resultado de um reflexo primitivo que se desenvolveu durante a evolução dos pulmões. Depois da febre, é o sintoma mais freqüente de procura ao médico na faixa etária pediátrica, e o principal motivo de 16 milhões de consultas médicas por ano nos Estados Unidos da América, correspondendo a 2,5% do total de consultas. Nos EUA, gastam-se aproximadamente US$2 milhões/ano em medicamentos contra tosse. Deve-se, em grande parte, a processos virais.

A tosse não ocorre, freqüentemente, em condições normais e é muito raro uma criança saudável tossir durante a noite. Em contrapartida, Muniard & Bush (1996), em recente investigação, através de monitorização de contrações da musculatura envolvida no reflexo da tosse, mostraram que crianças saudáveis podem apresentar, em média, até 13,5 episódios de tosse/dia, principalmente no período da manhã e no início da noite. Da mesma forma, tem-se evidenciado que apenas um quarto das crianças menores de um mês apresenta reflexo de tosse efetiva. Portanto, quanto menor a idade do lactente com tosse, maior a probabilidade de encontrarmos uma situação de doença orgânica para a etiologia da tosse que também é um sintoma mais freqüente nos meses frios do que nos meses quentes.

Para a maioria das crianças, a tosse manifesta-se de maneira aguda e autolimitada e, geralmente, é atribuível à infecção viral das vias aéreas superiores que, no primeiro ano de vida, acontece entre quatro e dez episódios por lactente/ano. Habitualmente, a remissão ocorre com ou sem tratamento no período de alguns dias. Por outro lado, crianças com história de episódios de tosse, que persistem por semanas ou meses e que não estão associados a sibilos ou evidências de doença sistêmica, são vistas com freqüência na prática pediátrica. Estas crianças, com tosse de etiologia não definida, são freqüentemente tratadas com uma grande variedade de medicamentos que incluem: antitussígenos, expectorantes, broncodilatadores, antiinflamatórios, corticóides orais e inalatórios.

CONCEITOS: TOSSE AGUDA E TOSSE CRÔNICA

Existe consenso de que a maioria dos processos autolimitados de tosse (principalmente os virais) dura cerca de três semanas. Em contrapartida, para a tosse crônica não existe consenso e é, arbitrariamente, definida de maneira diversa, por vários autores, como pode ser verificado a seguir:

— Tosse persistente por mais de quatro semanas (Parks, 1989).
— Tosse persistente por mais de dois meses (Ing e col., 1991).
— Tosse persistente por mais de três semanas. (I Consenso Brasileiro sobre Tosse, 1998).

FISIOPATOLOGIA DA TOSSE

O ato de tossir sob controle voluntário e involuntário consiste de quatro fases: inspiratória, compressiva, expiratória e de relaxamento.

a) Fase inspiratória: quanto maior a fase inspiratória maior será a eficácia da tosse. Assim, uma inspiração profunda permite um maior volume torácico, dilatação dos brônquios, para tornar eficiente a segunda fase.

b) Fase compressiva: existe fechamento da glote, ativação de diafragma e dos músculos da parede torácica e abdominais que, por aumento de pressão, comprimem as vias aéreas e os pulmões.

c) Fase de expiração: existe abertura súbita da glote com saída do ar em alta velocidade, permitindo o som característico da tosse.

d) Fase de relaxamento: existe relaxamento da musculatura e retorno das pressões aos níveis basais. Dependendo do estímulo, estas fases podem resultar em tosse de intensidade leve, moderada ou grave. O reflexo da tosse envolve cinco grupos de componentes: receptores de tosse, nervos aferentes, centro da tosse, nervos eferentes e músculos efetores.

RECEPTORES DA TOSSE

Os receptores da tosse podem ser encontrados, em grande número, nas vias aéreas altas: da laringe até a carina e nos brônquios e podem ser estimulados por mecanismos químicos (gases), mecânicos (secreções, corpos estranhos), térmicos (ar frio, mudanças bruscas de temperatura) e inflamatórios (asma, fibrose cística). A sensibilidade e os padrões da tosse dependem do local e do tipo de estímulo: as vias aéreas mais proximais (laringe e traquéia) são extremamente sensíveis à estimulação mecânica, enquanto que as vias aéreas mais distais são mais quimiossensitivas e menos mecanossensitivas.

Antigamente acreditava-se que pudessem apresentar receptores para tosse, a cavidade nasal e os seios maxilares (nervo trigêmeo aferente); faringe (nervo glossofaríngeo aferente); canal auditivo externo e membrana timpânica, pleura, estômago (nervo vago aferente); pericárdio e diafragma (nervo frênico aferente) e esôfago (Fig. 14.1). Atualmente, acredita-se que os únicos locais que podem causar tosse são as estruturas inervadas pelo nervo vago.

Os receptores de tosse não estão presentes nos alvéolos e no parênquima pulmonar, portanto, um indivíduo poderá apresentar uma pneumonia alveolar com consolidação extensa (até de todo um hemitórax), sem apresentar tosse. Os impulsos da tosse são transmitidos pelo nervo vago até um centro da tosse no cérebro e que fica difusamente localizado na medula. Até hoje não se conhece o local exato do centro da tosse.

Embora a tosse possa ser perturbadora, é um importante mecanismo para manter a função normal das vias respiratórias. Seus benefícios são descritos na Tabela 14.1.

MECANISMOS DE SUPRESSÃO OU DE DIMINUIÇÃO DA EFETIVIDADE DA TOSSE

a) Anormalidades ou alterações no arco reflexo podem tornar os receptores ineficazes ou pouco efetivos, principalmente após estimulação repetitiva. Isto pode ser observado em crianças que aspiraram corpos estranhos e apresentam muita tosse nos primeiros dois

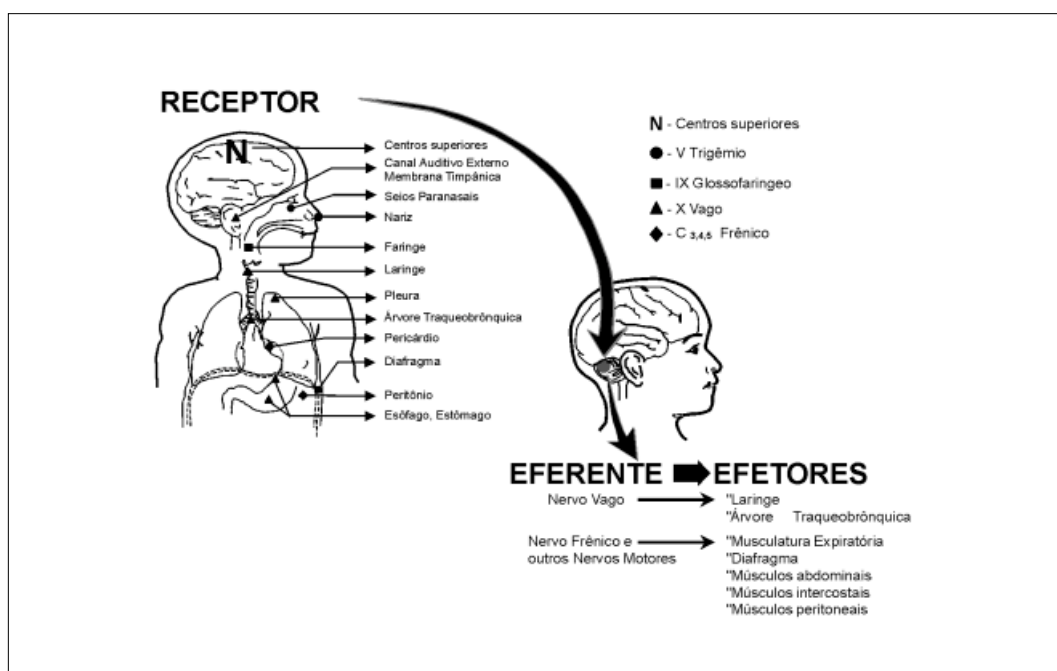



Fig. 14.1 — *Anatomia do reflexo da tosse.*

Tabela 14.1 Benefícios da Tosse
1) Eliminação das secreções das vias aéreas por vários mecanismos: — Aumenta a pressão positiva pleural que determina compressão das vias aéreas de pequeno calibre; — Produz alta velocidade do fluxo nas vias aéreas; — Aumenta o *clearance* mucociliar em indivíduos saudáveis e naqueles com doenças pulmonares.
2) Proteção contra aspiração de alimentos, secreções e corpos estranhos.
3) É o mais efetivo mecanismo, quando existe lesão ou disfunção ciliar como acontece na mucoviscidose, asma e discinesia ciliar.
4) Proteção contra arritmias potencialmente fatais (ao originar aumento de pressão intratorácica).

dias e depois diminuem ou deixam de tossir. Crianças com retardo de desenvolvimento neuropsicomotor grave e que apresentam aspiração de líquidos podem apresentar pouca tosse, depois de um tempo prolongado de aspiração.

b) Medicamentos sedativos e narcóticos.

c) Dano decorrente de aumento de pressão sobre o centro da tosse (tumores de sistema nervoso central e hipertensão intracraniana).

d) Doenças neuromusculares.

e) Cirurgias abdominais e torácicas.

f) Anomalias de laringe, com ineficácia de abertura da glote (paralisia de cordas vocais).

g) Ineficácia de abertura da glote por procedimentos médicos (traqueostomia, tubo nasotraqueal).

INVESTIGAÇÃO DA TOSSE CRÔNICA

As três entidades mais freqüentemente associadas à tosse crônica, recidivante ou persistente, em adolescentes, adultos e adultos idosos, segundo a maioria dos estudos são: 1) tosse variante de asma (definida como tosse persistente, não produtiva, sem ou com um mínimo de sibilância ou dispnéia), 2) refluxo gastroesofágico e 3) sinusite. Ainda não se sabe se os lactentes e as crianças apresentam estas enfermidades na mesma proporção dos adultos, como etiologia de tosse crônica. Atualmente, alguns trabalhos têm mostrado evidências de que as crianças com tosse crônica devem ser melhor investigadas e que a tosse variante de asma pode não ser a mesma enfermidade que observamos nos indivíduos adultos, principalmente quando são analisadas as características epidemiológicas e as de lavado broncoalveolar. Assim, a tosse crônica como os lactentes chiadores devem ter vários fenótipos que necessitam ser avaliados e entendidos dentro do diagnóstico diferencial. Além disso, a tosse crônica pode ser decorrente de associação de duas ou mais doenças e, por isto, a história clínica e o exame físico são fundamentais para o esclarecimento diagnóstico e das associações diagnósticas como acontece na asma e refluxo gastroesofágico, asma e sinusite, asma e helmintíases, asma e infecções virais, tuberculose e pneumonia bacteriana (Tabela 14.2) etc.

Tabela 14.2
Etiologia da Tosse Crônica em Lactentes, Crianças e Adolescentes

Asma	Tosse variante de asma
Infecciosa	Rinossinusite, adenoidite, coqueluche, tuberculose, infecção por adenovírus, vírus sincicial respiratório, citomegalovírus HIV; bronquite crônica, infecções por parasitas intestinais (Síndrome de Löefler), *Clamydia tracomatis*
Congênita (estreitamento das vias aéreas)	Anéis vasculares, anomalias do trato digestivo: (duplicações, agenesias, cistos); cistos broncogênicos, estenose subglótica, traqueomalácia, estenose de brônquio e de traquéia
Congênita (aspirativas)	Refluxo gastroesofágico, incoordenação da deglutição, fístula traqueoesofágica, *cleft* laríngeo, paralisia de corda vocal, acalásia
Congênita (outras)	Anormalidades da árvore traqueobrônquica, fibrose cística, discinesia ciliar primária, cardiopatias congênitas, displasia broncopulmonar
Psicogênica	Tosse psicogênica (melhora com o sono)
Ambiental	Fumaça de cigarro, poluição intra e extradomiciliar, baixa umidade do ar, inseticidas, frio
Traumática	Corpo estranho em: traquéia, brônquio, canal auditivo externo, nariz, laringe
Otológica	Cerume ou pêlo no canal auditivo externo, infecção, neoplasia
Neoplásica	Tumores de mediastino, causando compressão brônquica, papilomatose recidivante, adenoma brônquico
Outras	Insuficiência cardíaca congestiva, cardiopatias

Modificado de Holinger & Sanders, 1991 e de Cloutier, 1994.

Hoje, acumulam-se evidências de que crianças cuja tosse crônica não está combinada à sibilância, pode ter como etiologia fatores poluentes intra e extradomiciliares (tabagismo dos pais, partículas derivadas da combustão do diesel, freqüência a creches, inseticidas, material particulado no ar, animais no domicílio etc.). Outro aspecto importante a ser considerado em escolares, e principalmente em adolescentes, é a tosse seca crônica de origem psicogênica. Ao contrário das outras, melhora muito com o sono. Apesar de se conhecer as causas mais fre-

qüentes de tosse crônica ela não deve ser tratada de forma presuntiva ou de um provável diagnóstico (Tabelas 14.3. e 14.4).

Tabela 14.3 **Causas de Tosse Crônica em Adultos com Radiografias de Tórax Normais**
Causas freqüentes prevalência aproximada: Rinossinusites 20-87% Asma 29-33% Refluxo gastroesofágico 21-60% Síndrome pós-infecciosa 11-25% Bronquite crônica 5%
Causas menos freqüentes cerca de 10% Terapêutica com inibidores da enzima conversora da angiotensina, doença pulmonar intersticial (estágio precoce), pêlos ou cerume em contato com a membrana timpânica, corpos estranhos no nariz, hipertireoidismo, carcinoma, fatores ocupacionais, tosse por hábito e psicogênica.
Causas múltiplas de tosse estão presentes em 25-50% dos pacientes

Tabela 14.4 **Causas de Tosse Crônica em 72 Crianças e Adolescentes com Radiografias de Tórax Normais, Segundo Holinger & Sanders, 1991**
Causas mais freqüentes, prevalência aproximada: Tosse variante de asma 32% Rinossinusites 23% Refluxo gastroesofágico 15% Anel vascular 12% Tosse psicogênica 10%

A tosse crônica com radiografia de tórax normal constitui um desafio para o médico. É importante que se considere as características da tosse, o ritmo diário, a época e condições de início, sinais e sintomas associados, como mostra a Tabela 14.5.

TOSSE VARIANTE DE ASMA

Nas últimas décadas, as crianças com tosse crônica, sem evidências de outras enfermidades associadas, vêm sendo diagnosticadas e tratadas como asmáticas. Estas idéias são fundamentadas na hipótese de, que tanto a tosse quanto a broncoconstrição são decorrentes das mesmas manifestações inflamatórias vistas na asma.

Embora não existam dúvidas de que crianças com asma possam apresentar-se com tosse e que, em algumas, a tosse é o maior sintoma durante as exacerbações da asma, não existem evidências de que os mecanismos responsáveis pela tosse e pela asma sejam os mesmos.

Atualmente acumulam-se evidências de que a tosse e a broncoconstrição, na asma, são independentes e manifestam-se por vias diferentes. Estudos laboratoriais têm mostrado que a tosse e a broncoconstrição podem ser inibidas separadamente. Deste modo a administração de codeína e lignocaína inibe a tosse sem inibir a broncoconstrição. Em contrapartida, medicamentos (cromoglicato dissódico, atropina) podem modificar a broncoconstrição induzida mas não apresentam nenhuma influência sobre a tosse.

Tabela 14.5 Particularidades da Tosse a Serem Investigadas para Diagnóstico Etiológico
Características da tosse Produtiva, seca, irritativa, pigarro, paroxística, rouca, com estridor.
Ritmo diário Matinal, noturna, piora com o decúbito.
Época e condições de início Após entrar em creches, após infecções, após exercícios, após mudanças de postura, durante a deglutição, após exposição a alérgenos e substâncias irritantes.
Enfermidades, sinais e sintomas associados Atopia, sintomas gastrointestinais, déficit pôndero-estatural, parasitoses, cardiopatias, hipoxemia, infecções em outros aparelhos, sinusite, hiperplasia de adenóides.

Sabe-se que a água destilada é um potente agente broncoconstritor e estimulador da tosse. Em indivíduos voluntários, submetidos à inalação com H_2O destilada e que, posteriormente, receberam atropina ou cromoglicato dissódico, a broncoconstrição foi abolida mas a tosse não. Por outro lado, estes indivíduos, quando, após inalação com H_2O destilada, receberam lignocaína ou codeína, tiveram inibição da tosse, mas, persistiu a broncoconstrição. Seguramente estes eventos evidenciam duas vias diferentes para tosse e a broncoconstrição.

Wright e cols., em estudo prospectivo, com lactentes seguidos até 11 anos de idade, mostraram que a tosse crônica desaparece, com a idade, na maioria das crianças. Estas crianças com tosse crônica e sem sibilância, não têm hiper-reatividade brônquica ou atopia e diferem significativamente daquelas crianças com asma com ou sem tosse.

Estes estudos têm permitido afirmar que as crianças com tosse recorrente, sem doença definida, após investigação exaustiva, não têm asma e sim sensibilidade aumentada dos receptores da tosse.

TOSSE E SENSIBILIDADE DOS RECEPTORES DE TOSSE (SRT)

Em crianças, tem sido demonstrada uma associação temporal entre aumento na SRT e tosse. Algumas crianças com tosse recorrente têm aumento na SRT e outras apresentam hiper-reatividade brônquica durante o período de tosse retornando a valores normais quando melhoram da tosse. Crianças com asma, onde a tosse é o principal sintoma durante os episódios agudos, manifestam-se com aumento na SRT nestes períodos. Por outro lado, crianças que usualmente não tossem durante seus episódios agudos de exacerbação da sua asma, não apresentam alterações na SRT tanto na fase aguda quanto na crônica. A SRT de crianças com asma durante a fase não aguda é semelhante à de indivíduos saudáveis. Os mecanismos fisiopatológicos pelos quais a SRT desenvolve-se em uns e não em outros ainda não estão completamente entendidos. Alguns mecanismos podem incluir: aumento na terminação nervosa de peptídeos relacionados ao gene da calcitonina, persistência de inflamação, anormalidades qualitativas e quantitativas de surfactante e o desnudamento dos receptores de tosse da camada subepitelial.

TRATAMENTO DA TOSSE

Quando a história, o exame físico e a radiografia de tórax fornecem subsídios efetivos e suficientes para o diagnóstico etiológico, deve-se realizar o tratamento adequado da causa

básica, que é fundamental. Irwin e cols., estudaram adultos com tosse crônica e encontraram um diagnóstico específico em 92% dos indivíduos e a terapia melhorou 98% deles. Este estudo mostra que é fundamental o tratamento da causa básica, porém nem sempre isto é possível e, em algumas ocasiões, um medicamento paliativo, principalmente de uso noturno, pode ser recomendado. Embora haja possibilidade de alívio com os medicamentos antitussígenos (todos muito freqüentemente utilizados pelos médicos) a melhora é discreta, devendo-se, em parte, ao fato de que a dose efetiva fica muito próximo da dose tóxica.

A tosse em si mesma não é uma doença, porém um resultado de um estímulo ou de uma doença básica, por isso a avaliação e o tratamento da tosse devem ser dirigidos para a doença básica e não para a própria tosse. (Howard Eigen, 1982.) (Tabela 14.6.)

Tabela 14.6
Medicamentos Antitussígenos mais Utilizados

	Não narcóticos
Dextrometorfano:	Adultos: 15 a 30mg a cada 4 ou 6 horas Crianças: 1mg/kg/dia, divididos em 4 doses
Clobutinol:	crianças maiores de 3 anos: 40 a 80mg/dia, divididos em 3 doses
Brometo de ipatrópio:	Na forma de inalações, 3 a 4 vezes/dia, pode ser útil nas tosses de origem viral
	Narcóticos
Codeína:	Crianças: 0,2 a 1mg/kg/dia, divididos em 4 doses Adultos: 15 a 30mg de 6 em 6 horas

BIBLIOGRAFIA

1. Almansa-Pastor A. Treating refractory cough with aerosols of mepivacaine. Chest, 110:1374-1375, 1996.
2. Bennet WD, Foster WM, Chapman WF. Cough-enhanced mucus clearance in normal lung. J Appl Physiol 69:1670-1675, 1990.
3. Brooke AM, Lambert PC, Burton PR. Recurrent cough: Natural history and significance in infancy and early childhood. Pediatric Pulmonology 26:256-261, 1998.
4. Brooke AM, Lambert PC, Burton PR, Clarke C, Luyt DK, Simpson H. The natural history of respiratory symptoms in preschool children. Am J Respir Crit Care Med 52:1872-1878, 1995.
5. Chang AB. Cough, cough receptors, and asthma in children. Pediatric Pulmonology 28(1):59-70, 1999.
6. Chang AB, Phelan PD, Carlin J, Sawyer SM. Randomised controlled trial of inhaled salbutamol am beclomethasone for recurrent cough. Arch Dis Child 79:6-11, 1998.
7. Chang AB, Phelan, PD; Robertson CF. Cough receptor sensitivity in children with acute and non-acute asthma. Thorax 52:770-774, 1997.
8. Chang AB; Phelan PD, Sawyer SM, Del Brocco S, Robertson CF. Cough sensibility in children with asthma, recurrent cough, and cystic fibrosis. Arch Dis Child 77(4):331-334, 1997.
9. Chang AB, Phelan PD, Sawyer SM, Robertson CF. Airway hyperresponsiveness and cough-receptor sensitivity in children with recurrent cough. Am J Respir Crit Care Med 155:1935-1939, 1997.
10. Cheriyan S, Greenberger PA, Patterson R. Outcome of cough variant asthma treated with inhaled steroids. Ann Allergy 73(6):478-480, 1994.
11. Choudry NB, Fuller RW. Sensitivity of the cough reflex in patients with chronic cough. Eur Respir J 5:296-300, 1992.
12. Cloutier MM, Loughlin GM & Eigen H. Respiratory Disease in Children; Diagnosis and Management. Williams & Wilkins, USA, pp. 175-182, 1994.

13. Cloutier MM, Loughlin GM. Chronic cough in children: a manifestation of hyperreactivity. Pediatrics 67:6-12, 1981.
14. Corrao WM. Chronic persistent cough: diagnosis and treatment update. Pediatr Ann 25:162-168, 1996.
15. Doan T, Patterson R, Greenberger PA. Cough variant asthma: usefulness of a diagnostic-therapeutic trial with prednisone. Ann Allergy 69(6):505-9, 1992.
16. Eigen H. The clinical evaluation of chronic cough. Pediatr. Clin. N Am, 29(1):67-78, 19):162-168, 199682.
17. Faniran AO, Peat JK, Woolcock. Persistent cough: is it asthma? Arch Dis Child 79(5):411-404, 1998.
18. Hatch RT, Carpenter GB, Smith LJ. Treatment options in the child with a chronic cough. Drugs, 45(3):367-373, 1993.
19. Henry RL. All that cough is not asthma. Pediatric Pulmonology, 28(1): 1-2, 1999.
20. Holingeer LD, Sanders AD. Chronic cough in infants and children: An Update. Laringoscope 101: 596-605, 1991.
21. Ing AJ, Ngu MC, Breslin AB. Chronic persistent cough and gastro-esophageal reflux Thorax 46(7): 479-483, 1991.
22. Irwin RS, Corrao WM, Pratter MR. Chronic and persistent cough in the adult. The spectrum and frequency of causes and successful outcome of specific terapy. Am Rev Respir Dis 123: 413-417, 1981.
23. Irwin RS, Boulet LP, Cloutier MM. Managing cough a defense mechanism and as a symptom. A consensus panel report of the Americam College of Chest Physicians, Chest 114 (2 suppl):133s-181s, 1998.
24. Kelly YJ, Brabin BJ, Miligan PJ. Clinical significance of cough and wheeze in the diagnosis of asthma. Arch Dis Child 75(6):489-493, 1996.
25. Krämer U, Heinrich J, Wjst M, Wichmann HE. Age of entry to a day nursery and allergy in later childhood. Lancet 353 (6): 450-454, 1999.
26. Kogan MD, PappasG,. Yu. SM, Kotelchuck M. Over-the-counter medication use among preschool age children. JAMA 272:1025-1030, 1994.
27. Lalloo UG, Barnes PJ, Chung FK. Patophisiology and clinical presentation of cough. J Allergy Clin Inmunol, 98(5): s91-s96, 1996.
28. Lewis HM. Cough-but is it asthma? Arch Dis Child 70:554, 1994.
29. Marguet C, Jouen-Boedes F, Dean TP, Warner JO. Bronchoalveolar cell profiles in children with asthma, infantile wheeze, chronic cough, or cystic fibrosis. Am J Respir Crit Care Med 159 (5pt 1): 1533-1540, 1999.
30. Moulton C, Pennycook AG. Relation between Glasgow coma score and cough reflex. Lancet 343:1261-1262, 1994.
31. Muniard P, BUSH A How much coughing is normal? Arch of Dis Child 74:531-534, 1996.
32. Ninan TK, Macdonald L, Russel G. Persistent noturnal cough in childhood: a population based study. Arch Dis Child 73:403-407, 1995.
33. Oldemburg FA, Dolovich MB, Montgomery JM, Newhouse MT. Effects of postural drainage, exercise and cough on mucus clearance in chronic bronchitis. Am Rev Respir Dis 120:730-745, 1979.
34. Parks DP Chronic cough in childhood: approach to diagnosis and treatment. J Pediatrics 115:856, 1989.
35. Reisman JJ, Canny GJ, Levinson H. The approach to chronic cough in childhood. Review article. Annals of Allergy 61:163-169, 1988.
36. Seear M, Wensley D. Chronic cough and wheeeze in children: do they all have asthma? Eur Respir J 10(2):342-355, 1997.
37. Smyrnios NA, Irwin RS, Curley FJ, French CL. From a prospective study of chronic cough. Diagnostic and therapeutic aspects in older adults. Arch Inter Med 158: 1222-1228, 1998.
38. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia, Americam College of Chest Physicians, Sociedade de Pneumologia e Tisiologia do Rio Grande do Sul, Sociedade Brasileira de Otorrinolaringologia e Sociedade Brasileira de Gastroenterologia — I Consenso Brasileiro sobre Tosse. Jornal de Pneumologia, 24(Supl. 1): S1-S10, 1998.
39. Trochtenberg S. Nebulized lidocaine in the treatment of refractory cough. Chest 105:1592-1593, 1994.
40. Widdicomb JG Neurophysiology of the cough reflex. Eur Respir J 8:1193-1202, 1995.
41. Widdicomb JG Sensory neurophysiology of the cough reflex. J Allergy Clin Immunol 98:84-90, 1996.
42. Wright AL, Holberg CJ, Morgan WJ, Taussing L, Halonen M. Martinez FD. Recurrent cough in childhood and its relation to asthma. Am J Respir Crit Care Med 153:1259-1265, 1996.

SEÇÃO 3

Dermatites Alérgicas

CAPÍTULO 15

Urticária

Zilda Najjar Prado de Oliveira

DEFINIÇÃO

A urticária é uma dermatose caracterizada por lesões denominadas urticas, isto é, pápulas e placas eritematoedematosas fugazes, que persistem por minutos ou horas, e aparecem e desaparecem em diferentes locais do tegumento. Há, geralmente, prurido associado, de intensidade variável, porém, na maioria dos casos, intenso.

É denominada aguda quando a duração não ultrapassa quatro a seis semanas e crônica após este período. A urticária crônica pode ser intermitente ou contínua. A urticária aguda é mais comum na infância que na idade adulta. Embora esta classificação pareça ser teórica, é importante pois, a detecção da causa é muito mais freqüente na forma aguda do que na crônica. Alguns autores definem a urticária crônica como idiopática, porém, este termo pode ser impreciso e precipitado, pois pode-se detectar o fator etiológico posteriormente.

O angioedema ocorre devido a edema da derme profunda e do subcutâneo, atinge as mucosas e submucosas e envolve as mãos, pés, pálpebras, lábios e até laringe.

A urticária ocorre por liberação de mediadores pelos mastócitos, por degranulação direta, por mecanismos imunológicos, por alterações do sistema do complemento e do metabolismo do ácido araquidônico. Acomete a pele com maior freqüência, mas também os tratos gastrointestinal e cardiovascular.

INCIDÊNCIA

É doença comum, representando 1-2% das consultas em dermatologia. Incide em todas as idades, sendo mais freqüente em adultos jovens. As crianças são acometidas em 5-6% dos casos, principalmente após os oito anos de idade. Estima-se que 15-20% das crianças têm ao menos um episódio de urticária até a adolescência.

A freqüência é igual em ambos os sexos na infância, distintamente do adulto, com uma incidência maior no sexo feminino.

As estatísticas são variáveis e mostram que a maioria dos doentes tem urticária isoladamente (40-78%), 6-11% angioedema isolado e 15-49%, estes estão associados.

FISIOPATOLOGIA

A urticária e o angioedema podem ocorrer por mecanismos patogênicos imunológicos e não imunológicos, cuja via final é a liberação de mediadores pelos mastócitos.

O mastócito da derme é a principal célula efetora na urticária e no angioedema. Os grânulos dos mastócitos contêm produtos que têm atividade na permeabilidade vascular, quais sejam, histamina, prostaglandina D_2 e leucotrieno C_4; fatores quimiotáticos para eosinófilos e neutrófilos; enzimas triptase, quimase, carboxipeptidase A e catepsina G; citocinas como fator de necrose tumoral alfa, interleucinas 4, 5, 6 e 8 e proteoglicans como heparina, condroitina sulfato E e hialuronidase e fator ativador das plaquetas (vide Capítulo 1).

Os mastócitos produzem mediadores pré-formados, que são os armazenados nos grânulos, e os neoformados, que são formados no momento em que ocorrem as reações. Os mediadores pré-formados são histamina, heparina, fatores quimiotáticos de eosinófilos e neutrófilos e fator de necrose tumoral. Os neoformados são derivados do ácido araquidônico, interleucina 4 e 8 e fator ativador de plaquetas (PAF), sendo que este último não é liberado pelos mastócitos da pele. Após haver a liberação de histamina, o mastócito necessita no mínimo de 24 horas para acumulá-la.

Os mastócitos cutâneos têm algumas características que os diferenciam dos demais, pois liberam histamina em resposta ao composto 48/80, morfina e codeína, o que não ocorre com os mastócitos de outras localizações. Também, os mastócitos cutâneos são chamados de tipo TC porque contêm triptase, quimase e carboxipeptidase, enquanto os da mucosa e parênquima pulmonar são do tipo T, que contêm apenas triptase.

A histamina é o principal mediador nas urticárias. Ativa receptores de superfície dos tipos H_1, H_2 e H_3. A ativação dos receptores H_1 promove o aumento da permeabilidade vascular, levando ao eritema e edema, contração do músculo liso do intestino e dos brônquios, aumento da secreção nasal, aumento da quimiocinesia de eosinófilos e polimorfonucleares neutrófilos, aumento da produção de prostaglandinas e diminuição do GMP cíclico, com conseqüente liberação de mediadores. Com a ativação dos receptores H_2 há aumento na produção das secreções pelo estômago e brônquios, da permeabilidade vascular, inibição da liberação de linfocinas dos polimorfonucleares, ativação de linfócitos T supressores e aumento dos níveis de AMP cíclico dos linfócitos. Os receptores H_3 não estão presentes na pele, apenas no tecido nervoso.

Dos outros produtos dos mastócitos, a enzima triptase transforma a fração 3 do complemento em C3a e C3b e inativa o fibrinogênio. O C3a pode ativar os mastócitos e C3b pode ativar a via alternativa do complemento. A quimase converte a angiotensina I em II, participando, juntamente com a triptase e a histamina, de maneira ativa, dos fenômenos fisiopatológicos da urticária. O fator de necrose tumoral provoca ativação das células endoteliais e polimorfonucleares, levando à necrose tecidual. Dos derivados do ácido araquidônico, a prostaglandina 2 e os leucotrienos levam à vasodilatação e infiltração de polimorfonucleares, com conseqüente edema local. Porém, os baixos níveis destes dois mediadores liberados pelos mastócitos cutâneos põem em dúvida o seu papel significativo na urticária. A heparina, além de seu efeito anticoagulante, tem ação inibindo a cascata do complemento.

Apesar de ser a histamina a principal responsável pelas alterações fisiopatológicas na urticária, outros mediadores também estão presentes, como a bradicinina, leucotrienos, serotonina, prostaglandinas, anafilatoxinas e acetilcolina.

MECANISMOS IMUNOLÓGICOS

São mais freqüentes nas urticárias agudas. Estão envolvidas mais freqüentemente as reações imunológicas do tipo I e, menos, as do tipo III de Gell e Coombs (vide Capítulo 1).

A reação tipo I resulta da liberação de mediadores pelos mastócitos sensibilizados com anticorpos IgE específicos. Quando as IgE ligadas aos mastócitos reagem com um determinado antígeno, desencadeiam reações, com diminuição dos níveis de AMP cíclico intracelular e liberação de mediadores, produzindo urticária.

Os antígenos que causam a liberação de IgE específico são proteínas, polissacarídios e haptenos. Estes útimos, são os mais freqüentes agentes e necessitam se ligar a proteínas para se tornarem imunogênicos. Qualquer via de administração pode resultar em reações dependentes de IgE, porém, a parenteral é a mais freqüente. As IgE ligam-se a mastócitos e basófilos por meio de receptores de superfície específicos para sua fração Fc, deflagrando a clássica reação alérgica imediata. Dos agentes etiológicos envolvidos nestas reações, os mais freqüentes são picadas de abelhas e vespas, a penicilina, cefalosporina, aspirina, insulina, produtos do sangue, crustáceos, leite, nozes, amendoim e aeroalérgenos.

Na reação tipo III estão envolvidas as imunoglobulinas G e M, com formação de imunocomplexos. Há ativação da cascata do complemento, com transformação de C3 em C3a e C3b que ativam os mastócitos para liberar mediadores, levando à urticária. É clássica a doença do soro, que ocorre usualmente com excesso de antígeno. É ocasionada por drogas como a penicilina, radiocontrastes, infecções e raramente alimentos (vide Capítulos 22 e 23).

Pode ocorrer, também, inicialmente, a deflagração de uma reação tipo I, seguida da tipo III, que se observa principalmente com a aspirina, penicilina e cefalosporina.

A reação tipo I é o mecanismo mais freqüente das urticárias associadas à anafilaxia, enquanto a tipo III é responsável pelo angioedema hereditário, pela urticária da doença do soro, transfusão de sangue, crioglobulinemia e urticária vasculite. Também é descrita a liberação de mediadores por linfocinas que, por sua vez, são também liberadas por linfócitos ativados.

Mecanismos Não Imunológicos

Decorrem de efeitos farmacológicos que provocam degranulação dos mastócitos ou que alteram o metabolismo das prostaglandinas que levam à urticária, sem a participação de qualquer reação imunológica.

Os agentes que promovem degranulação direta dos mastócitos sem a participação de anticorpos são: contrastes radiológicos, opiácios, alguns antibióticos como polimixina B e vancomicina, d-tubocurarina, morfina, codeína, tiamina, quinina, aspirina, antiinflamatórios não hormonais, acetilcolina, papaverina, composto 48/80, certos polímeros biológicos como produtos de celenterados, crustáceos, *Ascaris*, venenos de aranha, cobra e outros. Não se sabe ao certo qual o mecanismo envolvido, provavelmente agiriam diminuindo os níveis de AMP cíclico intracelular, com conseqüente liberação de histamina.

Outro mecanismo não imunológico decorreria de anormalidades no metabolismo do ácido araquidônico, causadas por aspirina e antiinflamatórios não hormonais. Ocorre em 1% da população geral e em 20-50% dos pacientes com urticária crônica, que podem ter exacerbação do quadro por uso destas medicações. Além disso, 15-20% dos casos de surtos de urticária são provocados por reação cruzada com a aspirina, que ocorre por ingestão de azocorantes, principalmente a tartrazina, e preservativos como os benzoatos e os salicilatos dos alimentos. Estas drogas inibem a via da ciclooxigenase do metabolismo do ácido araquidônico, com inibição da síntese de prostaglandinas e redução do AMP cícilico intracelular, o que leva à liberação de histamina dos mastócitos.

Existem alimentos e bebidas ricos em histamina que podem deflagrar um quadro de urticária: vinho tinto, queijos, peixe, carnes, tomates, abacate, morango.

Agentes físicos como calor, frio, pressão, luz podem desencadear urticária, também, por mecanismo não imunológico.

ETIOLOGIA

De maneira simplista, os fatores etiológicos mais comuns são designados quatro letras *i* (causam urticária por ingestão, inalação, infecção e injeção). As estatísticas variam, mas se consegue identificar o agente etiológico em 50-65% das urticárias agudas e 10-25% das crônicas.

DROGAS

Os medicamentos são as causas mais freqüentes, embora existam autores que acreditem que, na infância, as infecções sobrepujem as drogas como fator etiológico. Os medicamentos podem desencadear urticária por mecanismos imunológicos, não imunológicos ou por ação direta no mastócito e por qualquer via de administração. Os mais comuns são penicilinas, sulfas, analgésicos e antipiréticos, antiinflamatórios, hormônios, aspirina, produtos do sangue (vide Capítulos 22, 23 e 24).

INFECÇÕES E INFESTAÇÕES

Teoricamente, todos os agentes infecciosos podem produzir urticária, vírus, bactérias, fungos e parasitas, sendo os primeiros os mais freqüentes na urticária aguda. Já, na crônica, os fungos e os parasitas são os mais relatados. As infecções mais freqüentemente imputadas são do trato respiratório superior, urinárias, focos dentários, mas, geralmente, com o tratamento, não há melhora dos surtos de urticária. Estes fatores raramente são causadores de urticária, somente podendo ser considerados se todos os outros forem excluídos.

ALIMENTOS

Os alimentos, sempre devem ser considerados conjuntamente com os aditivos, como corantes, preservativos, aromatizantes e outros, sendo considerados como fatores etiológicos da urticária em até 10% dos casos. Acredita-se que os alimentos propriamente ditos sejam responsáveis por, no máximo, 3,5% das urticárias. Os mais considerados são leite, ovos, nozes, morango, peixes, crustáceos, chocolate. A maioria provoca urticária aguda, tanto por mecanismo imunológico como não imunológico. Alguns acreditam que o leite de vaca seja a causa mais comum de urticária antes dos seis meses de vida (vide Capítulo 20).

INALANTES

Os inalantes são fatores etiológicos ocasionais, e geralmente atuam por mecanismo imunológico, mediado por IgE, e, mais freqüentemente, em atópicos. Os mais imputados são os desodorizantes de ambiente, inseticidas, desinfetantes, desodorantes, perfumes e outros.

DOENÇAS ASSOCIADAS

A urticária, principalmente a forma crônica, pode ser comemorativo de doenças autoimunes como lúpus eritematoso, febre reumática, artrite reumatóide, tireoidites e doenças inflamatórias intestinais.

OUTROS

Agentes físicos podem ocasionar urticária por mecanismos imunológicos ou não imunológicos. Os mais citados são pressão, calor, frio, luz ultravioleta, água, exercícios.

Alguns contactantes podem induzir urticária, que é denominada, então, urticária de contato. É, geralmente, restrita à área de contato, principalmente com pêlos e saliva de animais, plantas, medicamentos e cosméticos (vide Capítulo 17).

Os fatores psicológicos são muito mais agravantes do que causadores de urticária. A urticária adrenérgica, em que há um halo branco em volta das urticas, aparece após estresse emocional.

A diátese atópica não tem qualquer correlação quanto à prevalência de quadros de urticária e angioedema.

Os fatores genéticos são responsáveis pelo edema angioneurótico familiar, duas formas de urticária ao frio familiar, urticária ao calor familiar e angioedema vibratório. Os antígenos de histocompatibilidade HLA-DR4, HLA-DRB4 53, HLA-DQ8 e DQA 3011/12 estão presentes com freqüência aumentada nos pacientes com urticária crônica em relação à população normal.

Existem alguns fatores que, embora não causem, pioram quadros de urticária, a maioria por vasodilatação como álcool, exercício físico, calor, estresse e alterações hormonais e menstruais.

QUADRO CLÍNICO

CONSIDERAÇÕES GERAIS

O quadro da urticária clássica é caracterizado pela presença de urticas que são pápulas e placas de diferentes tamanhos, de milímetros a centímetros, formas variadas, em pequeno ou grande número. As lesões inicialmente são rosadas a eritematosas, e, com o crescimento centrífugo, tendem a ter clareamento central, com bordas mais elevadas e serpiginosas ou policíclicas. Após um período variável de minutos a no máximo 24-48 horas, algumas lesões desaparecem e surgem outras sucessivamente por período variável que pode ser de dias, semanas ou meses. Há sempre prurido, de grau variável, geralmente intenso (Fig. 15.1).

Fig. 15.1 — *Urticária crônica.*

Embora o quadro clínico seja bastante característico, é difícil se diferenciar pela apresentação das lesões, os diversos agentes causais. Porém, algumas apresentações clínicas especiais da urticária podem nos levar ao diagnóstico etiológico (Tabela 15.1).

Tabela 15.1 **Classificação do Angioedema e Urticária Induzidas por Fatores Físicos**
Distúrbios dependentes do frio • Urticária por frio idiopática • Urticária ao frio com proteínas séricas anormais: crioaglutininas, crioglobulinas, criofibrinogênio, anticorpo de Donath-Landsteiner • Urticária ao frio sistêmica • Urticária colinérgica induzida por frio • Dermografismo dependente do frio • Urticária ao frio tardia • Urticária ao frio localizada • Urticária reflexa ao frio localizada
Distúrbios induzidos por exercício • Anafilaxia induzida por exercício (idiopática ou dependente de alimento) • Urticária colinérgica (variante da dependente de frio: urticária colinérgica induzida por frio) • Angioedema induzido por exercício
Urticária por calor local: variante familiar *Dermografismo* • Variante dependente do frio (dermografismo dependente do frio) • Dermografismo tardio
Urticária-angioedema induzidos por pressão (tardia) • Urticária por pressão imediata
Urticária solar (tipos I-VI) *Urticária aquagênica* *Angioedema vibratório* • Familiar • Esporádico

URTICÁRIAS FÍSICAS

São produzidas por algum estímulo físico específico, compreendendo 20% das urticárias. As lesões usualmente se formam em minutos após o estímulo, persistindo por até duas horas, restritas à área de contato; porém, há casos generalizados.

URTICÁRIA COLINÉRGICA

É freqüentemente incluída nas urticárias físicas e decorre de resposta ao aumento da temperatura corpórea e à sudorese; responsável por 5% dos casos de urticária, principalmente em adolescentes e jovens. As lesões são caracteristicamente pápulas pequenas, algumas puntiformes, com pouco edema, havendo principalmente eritema e pode ter sintomatologia sistêmica. Aparece após banhos quentes, febre, exercício físico e estresse. Decorre de excesso de liberação de acetilcolina, com conseqüente liberação de histamina por mecanismo não imunológico. Pode estar associada a outras urticárias físicas.

URTICÁRIA SOLAR OU PELA LUZ

As lesões se distribuem nas áreas expostas e ocasionalmente pode se acompanhar de angioedema. É rara, devendo-se sempre excluir outras doenças que ocorrem ou pioram com o sol. Pode eventualmente iniciar-se na infância.

URTICÁRIA DE PRESSÃO

Há predomínio nas áreas de pressão de roupas, bolsas e sapatos e as lesões podem aparecer de 30 minutos a seis horas após o estímulo. É das formas mais freqüentes de urticária crônica, chegando a 35% segundo alguns autores.

URTICÁRIA AO FRIO

As lesões podem se localizar na área de contato ou a distância, principalmente por água ou banhos frios. Pode ocorrer angioedema quando a exposição acomete todo o corpo. Existe uma forma adquirida que é mais comum e uma hereditária, ambas podendo se iniciar na infância. A forma adquirida geralmente é idiopática e associa-se à sintomatologia sistêmica. Pode estar, em raros casos, associada com a presença de crioglobulinas, criofibrinogênio, crioaglutininas e hemolisinas ao frio.

URTICÁRIA AO CALOR

É uma forma muito rara, na qual se desenvolvem lesões poucos minutos após aplicação de calor no local. Existe uma forma hereditária de maior duração.

URTICÁRIA AQUAGÊNICA

É, também, uma forma rara, que ocorre na área de exposição da pele com água de qualquer temperatura.

DERMOGRAFISMO

O dermografismo pode ser um achado de exame ou ser a queixa do doente. Decorre de fricção linear sobre a pele, seguida do aparecimento de lesão linear, eritematoedematosa, devido à tríplice reação de Lewis. Assim sendo, primeiramente aparece o eritema, depois o eritema reflexo em um a dois minutos, seguido de edema em até três minutos, que desaparece em até 30 minutos (Fig. 15.2).

É encontrado na população geral em 2-3%, como achado de exame e em 20% dos pacientes com urticária. É chamado dermografismo sintomático, quando acompanhado de prurido leve a intenso e aparecendo à mínima pressão e com maiores dimensões. É a forma mais comum de urticária física. Também pode acompanhar quadros de urticária, aparecendo isolado ou associado a doenças como infecções, diabetes, hipertireoidismo e outras. É freqüente também se associar a situações de estresse emocional. Algumas drogas como penicilina, codeína, sulfonamidas, barbitúricos e outras podem provocar o dermografismo. O dermografismo retardado é quadro raro, que se desenvolve três a seis horas após o estímulo, com ou sem a reação imediata, e permanece por 24 a 48 horas. O dermografismo é causado pela degranulação intensa dos mastócitos por via imunológica e não imunológica.

Fig. 15.2 — *Dermografismo.*

Outros Tipos de Urticárias

Na urticária vasculite, as lesões não são fugazes, têm duração maior que 48 horas, pouco prurido e, principalmente, ardor e queimação e, ao desaparecerem, deixam máculas pigmentadas residuais. Apesar de o quadro clínico ser de urticária persistente, são lesões de vasculite. Pode ter manifestações sistêmicas e associar-se a doenças como lúpus eritematoso, hepatite B, mononucleose, tireoidites e outras. É rara na infância (Figs. 15.3 e 15.4).

Fig. 15.3 — *Urticária vascular.*

Fig. 15.4 — *Urticária pós-vacina.*

ANGIOEDEMA

Quando há acometimento somente da porção superior da derme, desenvolve-se a urticária. Porém, quando há comprometimento mais profundo, da derme e do subcutâneo, ocorre o angioedema, também denominado edema angioneurótico ou de Quincke (Fig. 15.5). Consiste em edema agudo, da cor da pele ou eritematoso, mais freqüente nas pálpebras, lábios e língua, podendo acometer mãos e pés, e que, quando atinge a laringe, pode levar à asfixia, representando casos de urgência. Pode-se acompanhar de algumas manifestações sistêmicas como febre, náusea, vômitos, sinais de hipotensão, dor abdominal e artralgias. Acompanha os quadros de urticária em 15-50% dos casos nas diferentes estatísticas. As mucosas orais, da faringe, laringe e gastrointestinal são raramente envolvidas.

O edema angioneurótico também pode ser familiar ou hereditário, com herança autossômica dominante, mais freqüente em mulheres. Decorre de deficiência funcional ou ausência da alfa-2 globulina sérica C1 (esterase) que inibe a primeira fração ativada do complemento. Com isso, haverá maior ativação do complemento e do fator Hageman, conseqüentemente, liberação de cininas e anafilatoxinas, aumento da permeabilidade vascular e edema. É caracterizado por quadros agudos, graves, de freqüência variável durante a vida de vários membros da mesma família. Também pode haver anormalidades do complemento nestes indivíduos, com diminuição do C2 e C4, sendo o nível da primeira fração do complemento normal. O quadro respiratório pode ser tão intenso que pode levar à morte em 25% dos casos. Há aumento das crises de angioedema após traumas ou cirurgias. Inicia-se na infância ou idade adulta. Mais raramente, esta depleção do inibidor pode também ser adquirida, em alguns tipos de linfomas e doenças auto-imunes (vide Capítulo 37).

Fig. 15.5 — *Edema de Quincke.*

DIAGNÓSTICO

É estabelecido através das manifestações clínicas extremamente características. A anamnese deve ser detalhada para se tentar estabelecer a etiologia do processo, o que nem sempre é possível. Pesquisa minuciosa sobre qualquer evento, mudança de hábitos ou ingestão de medicamentos horas ou dias antes do início do quadro se faz obrigatória. O exame físico deve ser acurado e não apenas compreender a pele.

Além de se observar as pequenas variações clínicas que têm os diferentes tipos de urticária ao exame clínico, deve-se proceder aos testes que sugiram urticária física:

a) teste do dermografismo.
b) teste do calor: no contato com um tubo de ensaio com água a 40° há aparecimento de urticas em minutos.
c) teste do frio ou do gelo: no contato de gelo ou água a 5° por cinco a 10 minutos surgirão urticas (Fig. 15.6).

Pode-se submeter também o paciente a exercícios físicos para depreender a urticária colinérgica.

Exames laboratoriais são mais úteis no diagnóstico etiológico, já que a clínica é muito característica. Hemograma, protoparasitológico de fezes, urina tipo I, dosagem de complemento, fator antinúcleo, crioglobulinas, reações sorológicas para sífilis e hepatite e exames de função tireoideana, quando a anamnese for suspeita. Os exames radiológicos de seios da face, dentes e tórax podem ser solicitados, quando houver história ou exame clínico que indiquem infecção. Os exames de RAST e *prick test* não têm utilidade comprovada.

O exame histopatológico deve ser realizado nos casos de urticária crônica, principalmente nos casos em que há lesões maculosas residuais, para se proceder ao diagnóstico diferencial com urticária-vasculite ou outras doenças associadas. Pode ser útil também a imunofluorescência direta na detecção de depósito de imunocomplexos.

Fig. 15.6 — *Urticária ao frio: teste de gelo.*

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Geralmente, o quadro clínico é altamente sugestivo. Pode ser feito o diferencial com estrófulo, que, além das lesões urticadas, apresenta a seropápula, isto é, uma pápula encimada por uma vesícula, o que não ocorre na urticária. A escabiose também pode cursar com lesões urticadas, porém descrevem-se tem microcrostas em distribuição típica desta afecção, além do relato da epidemiologia positiva. Algumas formas de eritema polimorfo e a doença do soro podem cursar com lesões urticadas, porém, a existência de outras manifestações clínicas concomitantes auxilia no diagnóstico diferencial. A urticária gigante, que apresenta lesões de grande extensão, também pode ser confunda com o eritema polimorfo. Raramente, o lúpus eritematoso e a dermatomiosite podem cursar com lesões urticadas. A urticária pigmentosa que é uma forma de mastocitose apresenta lesões maculopapulosas acastanhadas que podem se tornar urticadas à fricção da pele. O angioedema deve ser diferenciado da insuficiência renal ou cardíaca, mixedema e outros processos edematosos.

TRATAMENTO

Qualquer tratamento que seja instituído deve ser precedido de identificação da causa da urticária e tentativa de eliminá-la. É importante observar os fatores que pioram ou precipitam a urticária física, quais sejam frio, calor, radiação ultravioleta, pressão, exercícios físicos, fatores emocionais e outros. Também, como medidas gerais, evita-se o uso de aspirina e derivados, inclusive antiinflamatórios não hormonais, álcool, corantes e conservantes de alimentos ou medicamentos. Dar sempre preferência à utilização de paracetamol. Não utilizar inalantes e medicamentos com os quais o paciente teve contato antes do início do quadro.

Dietas aleatórias e rigorosas de eliminação não devem ser prescritas, principalmente na infância, para não afetar o desenvolvimento e o crescimento, além de poderem produzir alterações psicológicas advindas de restrições na rotina da criança. O mais indicado é, na detecção de alergia alimentar, retirar exclusivamente o alimento em questão, levando-se sempre em conta que o alimento suspeito provoca urticária, geralmente, após duas horas da ingestão.

Loções antipruriginosas, como pasta d'água ou talco mentolado, têm muito pouco efeito e as compressas frias ou geladas causam alívio fugaz.

Na urticária aguda, a escolha terapêutica varia de acordo com a gravidade do quadro. Se for leve, usam-se somente anti-histamínicos por via oral. Dá-se preferência para aqueles sem corantes como a clemastina (vide Bulário).

Quando o quadro for intenso, associado a edema angioneurótico, com risco de broncoespasmo e edema de laringe, indica-se adrenalina, solução milesimal (1mg/ml), dose de 0,01mg/kg por via subcutânea cada 15 minutos, totalizando, no máximo três aplicações (a dose média é de 0,2-0,4ml). Estão disponíveis também seringas com adrenalina para a auto-aplicação, quando já se registraram quadros graves anteriormente. Conforme a intensidade, pode haver necessidade de intubação orotraqueal e oxigenação.

Depois de passada a emergência, trata-se com o mesmo esquema das urticárias agudas disseminadas, qual seja, corticóide por via endovenosa ou intramuscular conforme a gravidade, seguido da administração de corticóide via oral, prednisona, usualmente 0,5mg/kg, raramente se chegando a 1mg/kg, que deve ser reduzido lentamente. Utilizar sempre por períodos curtos para minimizar os efeitos colaterais. Pode-se associar ou usar posteriormente anti-histamínicos por tempo mais prolongado, mesmo depois do desaparecimento dos sintomas.

Na urticária crônica, os anti-histamínicos são as medicações de escolha. São rapidamente absorvidos e têm pico de concentração sérica em duas horas. Todos os anti-histamínicos bloqueadores H_1 têm também efeitos alfa-adrenérgicos e anticolinérgicos. Dispõe-se dos sedantes e dos não sedantes, os últimos com menor efeito anticolinérgico. Inicia-se com uma classe de anti-histamínico e aumenta-se a dose até a máxima permitida, até a melhora dos sintomas. Se isto não ocorrer, muda-se a classe do anti-histamínico e, se mesmo assim não se conseguir alívio, associam-se duas classes de anti-histamínicos, que podem ser um não sedante durante o dia e um sedante à noite. Raramente não há boa resposta ao tratamento anti-histamínico. Em crianças observa-se irritabilidade paradoxal bem mais freqüentemente que em adultos, porém, os efeitos anticolinérgicos são bem tolerados nesta faixa etária. A associação de anti-histamínicos H_1 e H_2 (cimetidina ou ranitidine) é benéfica em alguns casos. Com o controle dos sintomas, não se deve interromper abruptamente a medicação, mas, lentamente, para não ocorrer nova exacerbação (vide Capítulo 8 e Anexo I).

Os anti-histamínicos bloqueadores H_1 sedantes mais utilizados na infância são a dexclorfeniramina, na dose de 0,15mg/kg/dia, dividida em três ou quatro doses, clemastina, 0,1mg/kd/dia, em duas ou três doses, a cipro-heptadina, 0,25mg/kg/dia, em três a quatro doses, principalmente na urticária ao frio. Uma das drogas de maior eficácia é a hidroxizina, usada geralmente em dose de 1mg/kg/dia, podendo se aumentar até 2mg, conforme o caso, levando-se em conta sempre a sedação que pode ser muito intensa. A hidroxizina é a droga de eleição na urticária colinérgica e dermografismo.

Quanto aos anti-histamínicos bloqueadores H_1 não sedantes, a loratadina e o astemizol são os mais utilizados, sempre após os dois anos de idade, nas respectivas doses de 5-10mg/dia e 1mg/kg/dia. A cetirizina, derivada da hidroxizina, tem baixo poder sedante, porém, menor tem eficácia. É usada nas doses de 5 a 10mg/dia, somente após os seis anos de idade.

Outras drogas que podem ser utilizadas são os antidepressivos tricíclicos como a doxepina, que têm ação anti-H_1 e anti-H_2. Podem ser benéficos, porém, há poucos relatos em crianças. O cetotifeno tem resultado favorável em pequeno contingente de doentes. Beta-estimulantes, como a terbutalina, são usualmente utilizados em associação com anti-histamínicos anti-H_1, porém, têm efeitos colaterais mais expressivos do que os efeitos terapêuticos. O cromoglicato não tem indicação definida na urticária, e, por ser muito pouco absorvido, talvez seja de alguma utilidade na urticária alimentar. Os bloqueadores do canal de cálcio, como a nifedipina, na literatura, são relatados como eficazes, principalmente em adultos, porém, sua eficácia é menor que dos anti-histamínicos, podendo ser usados como medicação associada em casos selecionados. Há

observações esporádicas sobre o benefício do uso da colchicina e sulfasalazina. Corticóides sistêmicos não devem ser indicados na urticária crônica, devido aos efeitos colaterais indesejáveis inerentes ao uso prolongado.

Nas urticárias físicas deve-se sempre evitar os estímulos que provocam o aparecimento das lesões. Algumas delas respondem a medicações específicas, além das habituais, quais sejam:

a) urticária de pressão — antiinflamatórios não hormonais, cetirizina, sulfasalazina.

b) urticária ao frio — cipro-heptadina.

c) urticária solar — cloroquina e radiação ultravioleta na tentativa de promover dessensibilização ao sol.

d) urticária colinérgica e dermografismo — hidroxizina associada ou não à cipro-heptadina.

Os testes de provocação de alimentos ou drogas devem ser evitados pelo risco de anafilaxia (vide Capítulo 21).

O edema angioneurótico hereditário não responde aos esquemas habituais propostos, mas a derivados androgênicos como o danazol (50-400mg/dia) e stanozolol (0,5 a 2mg/dia). Estes andrógenos que não têm efeito virilizante, agem mais na prevenção dos ataques de angioedema do que nos surtos agudos (vide Capítulo 37).

PROGNÓSTICO E CURSO

Geralmente, o prognóstico é favorável na infância, uma vez que a maioria das urticárias nesta faixa etária é aguda, tendo remissão espontânea em 15 dias. Já as urticárias crônicas têm duração imprevisível de meses ou anos. Em 50% dos casos há remissão espontânea após um ano de doença, porém, 20% persistem por mais de 20 anos.

BIBLIOGRAFIA

1. Black AK, Champion RH. Urticaria. In: Champion RH, Burton JL, Burns DA, Breathnach SM. Dermatology, Vol. 3, 6th ed., Blackwell Science, Oxford, pp. 2113-2139, 1998.
2. Goldstein SM, Tharp MD. Urticaria. In: Arndt KA, Le Biot PE, Robinson JK, Wintroub BV. Cutaneous Medicine and Surgery. Vol. 1, WB Saunders, Philadelphia, pp. 392-406, 1996.
3. Hurwitz S. The hypersensitivity syndromes. In: Hurwitz S. Clinical Pediatric Dermatology, 2nd ed., WB Saunders, Philadelphia, pp. 515-538, 1993.
4. Katz H. Anaphylatic syndrome. In: Moschella SL, Hurley HJ. Dermatology, Vol. 1, 3rd ed, WB Saunders, Philadelphia, pp. 280-307, 1992.
5. Rivitti EA, Sampaio SAp. Erupções urticadas. In: Rivitti EA, Sampaio SAP. Dermatologia, 1st ed., Artes Médicas, São Paulo, pp. 199-210, 1998.
6. Soter, NA. Treatment of urticaria and angioedema: Low sedating H1 type antihistamines, J Am Acad Dermatol, 24(6):1085-1087, 1981.
7. Soter NA. Urticaria and angiodema. In: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen FK, Goldsmith LA, Katz SI, Fizpatrick TB. Dermatology in General Medicine, Vol. 1, 5th ed., McGraw-Hill, New York, pp. 1409-19, 1999.
8. Warin RP, Champion RH. Urticaria and angioedema. In: Maldonado RR, Parish LC, Beare JM. Textbook of Pediatric Dermatology, 1st ed., Grune & Shatton, Philadelphia, pp. 600-609, 1989.
9. Weston WL, Hogan PA. Vascular reactions. In: Schachner LA, Hansen RC. Pediatric Dermatology, Vol. 2, 2nd ed., Churchill Livingstone, New York, pp. 915-921, 1996.

CAPÍTULO

Dermatite Atópica

Ana Paula Beltran Moschione Castro

DEFINIÇÃO

O termo dermatite atópica foi introduzido em 1933 por Hill e Sulzberger em reconhecimento às manifestações cutâneas associadas aos pacientes asmáticos. A dermatite atópica (DA), ou eczema atópico, é uma doença de caráter crônico e recidivante, clinicamente caracterizada por lesão pruriginosa, descamativa, de distribuição clínica peculiar e variável de acordo com a idade do paciente, sendo considerado o componente cutâneo do complexo atópico.

EPIDEMIOLOGIA

A incidência da dermatite atópica vem aumentando, como tem ocorrido nos demais processos alérgicos, atingindo 10% da população pediátrica americana. Propõe-se que inúmeros fatores possam estar contribuindo para este aumento, tais como: a exposição precoce a alérgenos e irritantes ambientais, a maior ingestão de aditivos alimentares e o menor tempo de aleitamento materno, aliados a uma maior percepção do quadro clínico por parte do médico. Em países como o Reino Unido, Itália e Noruega estimaram-se prevalências que variam de 5 a 20%. No Brasil, através da aplicação do questionário ISAAC *(International Study of Asthma and Allergies in Childhood*), foram relatadas prevalências variáveis de eczema (3,8% em Salvador a 12,6% em Porto Alegre e São Paulo). As diferenças encontradas nos diversos estudos podem ser atribuídas a características próprias das populações estudadas, às variações na seleção dos grupos etários e aos modelos de questionários aplicados, pois, não há uma uniformidade nos inquéritos utilizados.

A DA raramente leva a óbito e quando isto ocorre está relacionado principalmente às complicações advindas do tratamento inadequado. Entretanto, caracteriza-se como uma doença de alta morbidade, pelo desconforto que traz aos pacientes. Nos casos persistentes, moderados ou graves, a dermatite atópica pode interferir no convívio social, na escola ou no trabalho dos pacientes, sendo considerada importante causa de absenteísmo ao trabalho, em populações americanas.

O eczema atópico é uma doença característica da infância, cerca de 85% dos pacientes apresentam as manifestações clínicas iniciais nos primeiros cinco anos de vida e apenas 2% dos casos novos ocorrem acima dos 45 anos de idade. A maior parte dos pacientes com dermatite atópica leve evolui para remissão do quadro, entretanto na DA moderada ou grave, 77% a 91% dos

indivíduos mantêm os sintomas ao longo da vida adulta. Além de sua importância clínica, a dermatite atópica é considerada fator predisponente ao aparecimento de asma. Segundo diversos relatos da literatura a prevalência de asma nos pacientes com DA pode variar de 50-80%.

GENÉTICA

A dermatite atópica apresenta nítido caráter hereditário. Em estudos populacionais observou-se um importante aumento da prevalência de DA em famílias com antecedentes de atopia, chegando a 68% em pacientes filhos de pais portadores desta mesma alergia. Em 1988, Agosti e cols. relataram o desenvolvimento de dermatite atópica em paciente sem alergia prévia, que recebeu a medula óssea de indivíduo atópico.

Através de estudos que envolveram famílias de atópicos e gemelares, aceita-se hoje que as doenças alérgicas sejam resultantes de uma herança multifatorial, associada à influência de fatores ambientais. Propõe-se que há pelo menos dois mecanismos importantes de transmissão, um antígeno-inespecífico, relacionado apenas à elevação dos valores de IgE total, e outro antígeno-específico responsável pela elevação de determinados clones de IgE, provavelmente associados a genes do complexo principal de histocompatibilidade classe II.

A localização exata dos genes da atopia ainda não foi estabelecida, embora o cromossomo 13 apresente dois genes importantes para o desenvolvimento de atopia: um responsável pela transcrição de CD20, proteína importante na diferenciação do linfócito B e síntese de IgE, além do gene para a transcrição de uma das porções do receptor de alta afinidade para IgE (subunidade beta).

Maiores estudos envolvendo famílias de atópicos e o desenvolvimento de novas técnicas para o mapeamento genético certamente permitirão avanços no modo de transmissão genética.

ALTERAÇÕES HISTOLÓGICAS

As alterações histológicas que ocorrem na DA acometem a derme e a epiderme. A epiderme, que é composta por queratinócitos, células de Merckel, melanócitos, células de Langerhans e axônios, apresenta, nos quadros agudos, aumento do espaço intercelular e presença de espongiose — edema intracelular — acometendo os queratinócitos. Nos quadros mais crônicos, há um espessamento acentuado da epiderme, com hiperplasia da camada de Malpighi.

A derme que contém, normalmente, células neurais, fibroblastos, monócitos, células dendríticas, mastócitos, neutrófilos, eosinófilos, linfócitos T e plasmócitos, encontra-se, nas fases agudas da DA, com infiltrado inflamatório perivascular, composto principalmente por linfócitos e, em menor quantidade, monócitos e neutrófilos. Os mastócitos apresentam seu citoplasma hipodenso.

Nos quadros crônicos, há áreas de fibrose, aumento do número de células de Langerhans e de mastócitos. Não há aumento significativo de eosinófilos, entretanto, grandes concentrações da proteína básica principal do eosinófilo (MBP — *major basic protein)* são observadas, sendo interpretadas como um sinal indireto da ativação de eosinófilos. A maior parte destes achados, entretanto, não é exclusiva da dermatite atópica, podendo ser observados, também, na dermatite de contato.

FISIOPATOLOGIA

ALTERAÇÕES IMUNOLÓGICAS

Nos últimos dez anos, trabalhos têm sido publicados mostrando evidências de que a dermatite atópica ocorre principalmente por alterações na resposta imunológica dos pacientes.

Buckley e cols. relacionaram o aparecimento de dermatite atópica, ou lesões muito semelhantes, a pacientes com imunodeficiência celular. Saurat relatou a melhora da pele de paciente portador de Wiskott Aldrich após a realização de transplante de medula.

As alterações imunológicas que ocorrem na DA, não se restringem a células próprias do sistema imunológico. Além dos linfócitos, neutrófilos, mastócitos e eosinófilos, células próprias da pele, como as *células de Langerhans, os dendrócitos dérmicos e os queratinócitos* participam ativamente da apresentação de antígenos, através de exposição de moléculas de adesão, moléculas MHC (complexo de histocompatibilidade principal) classe II e ativação do processo inflamatório na pele.

A interação entre todas estas células constitui o SALT (tecido linfóide associado a pele), descrito inicialmente por Streilein. Segundo o autor as evidências a favor da existência de um tecido linfóide especializado na pele incluem:

- a capacidade da pele de reconhecer antígenos, processá-los e os apresentar;
- a localização de linfonodos periféricos que são estimulados por sinais imunogênicos derivados da pele;
- subpopulações de linfócitos que têm afinidade especial pela pele, através de proteínas expostas em sua membrana, sendo esta afinidade determinada por suas interações com as células cutâneas.

Através deste sistema organizado, a pele exerce seu papel de vigilância imunológica contra agentes agressores e tumores.

Na dermatite atópica, parte destes mecanismos está alterada e praticamente todas as células da pele estão envolvidas na gênese do processo inflamatório.

As principais alterações imunológicas que ocorrem na pele são descritas a seguir:

Os *linfócitos T* são figuras centrais na resposta imunológica. Os linfócitos T CD_4+ ou T *helper* (T_H) podem apresentar, após a estimulação por determinados antígenos, um perfil de secreção de linfocinas que o caracterizará. Assim, os linfócitos denominados T *helper* do tipo 1 (T_H1) produzem principalmente gama interferon (γ-IFN), IL-2 e fator de necrose tumoral (TNF) e os linfócitos denominados T *helper* do tipo 2 (T_H2) produzem mais IL-4, IL-5, IL-10 e uma pequena quantidade de (γ-IFN). Os linfócitos T_H0 são aqueles que não receberam estímulo antigênico específico, portanto, não apresentam um perfil característico de secreção de linfocinas.

Na dermatite atópica, há um desbalanço entre as subpopulações T_H1/T_H2, com predomínio inicial do T_H2. Em cultura de linfócitos de pacientes com DA, observa-se uma produção diminuída de γ-IFN e um predomínio de IL-4. Além das alterações relacionadas às interleucinas, Snijders e cols. mostraram haver uma produção significativamente maior de PGE_2 na DA. A PGE_2 atua nos linfócitos T_H1 como mais um fator para a inibição de produção do γ-IFN.

Há uma diferenciação na quantidade de interleucinas produzidas pelo linfócito T_H2 nas duas fases da doença. Nas biópsias de pele realizadas na fase aguda nota-se um predomínio de IL-4, responsável pela maior produção de IgE. Nas fases crônicas da doença há uma maior síntese de IL-5, que promove a diferenciação, a adesão endotelial e aumento da sobrevida dos eosinófilos, confirmando os achados em biópsias de pele, que mostram presença de grandes concentrações de MBP (proteína principal do eosinófilo) indicando atividade eosinofílica.

Esta atividade eosinofílica aumentada leva à produção de interleucinas inclusive a IL-12 que passa a estimular linfócitos T_H1. Estudos mais recentes têm demonstrado a participação do linfócito T_H1 na fisiopatologia da DA. Em biópsias de pele de pacientes portadores de DA grave tem-se encontrado níveis aumentados de γ-IFN, que podem estar relacionados à gravidade e persistência da doença.

Cerca de 80% dos pacientes com dermatite atópica apresentam níveis elevados de IgE, não raramente ultrapassando 1.000UI/ml. Isto ocorre porque a IL-4 estimula linfócitos B a uma síntese preferencial de IgE. Em estudos *in vitro*, a adição de anti-IL-4 em culturas de linfócitos de pacientes portadores de DA, leva a uma inibição da síntese de IgE. Outros estímulos à produção de IgE são a PGE_2 e IL-10.

A IgE produzida liga-se às células de Langerhans e aos antígenos que poderão ser específicos, como o ácaro da poeira doméstica ou determinados pólens, por exemplo. O complexo antígeno-anticorpo é internalizado, processado e posteriormente exposto aos linfócitos T. A IgE também se liga a macrófagos infiltrados na pele através dos receptores de baixa afinidade (FcεRII/CD23), estimulando-os. Portanto, a IgE atua como estimuladora da ativação das células apresentadoras de antígenos na pele: as células de Langerhans e os macrófagos.

Ainda com relação às alterações imunológicas, Sampson e McCaskill observaram que cerca de 90% dos pacientes com DA apresentam testes cutâneos positivos para pelo menos um tipo de alimento. Os mesmos autores atribuem este grande número de resultados positivos a uma liberação inespecífica e exacerbada de histamina pelos basófilos destes pacientes.

Os mastócitos e basófilos na dermatite atópica apresentam um processo crônico de degranulação. Alguns fatores podem ser responsáveis por esta instabilidade das membranas. Em indivíduos normais, a própria histamina e as prostaglandinas apresentam função inibidora sobre a degranulação de mastócitos e basófilos, mas em indivíduos atópicos, pela ação aumentada da fosfodiesterase, este mecanismo deixa de existir. A substância P liberada nas terminações dos nervos cutâneos atua como um estímulo à secreção de histamina e, finalmente, a IL-5 também atua nos basófilos estimulando a sua degranulação.

A imunidade celular está comprometida na dermatite atópica. Ao avaliar a resposta de hipersensibilidade tardia, que é mediada por linfócitos T, encontra-se diminuição desta resposta nos pacientes com eczema atópico. Há uma diminuição na população de linfócitos T supressores. Os pacientes também apresentam maior suscetibilidade a infecções virais, como o herpes simples, cuja resposta imunológica é mediada por linfócitos. Estas alterações são reversíveis com a melhora dos pacientes. A Fig. 16.1 apresenta um modelo proposto para a fisiopatologia da DA.

Alterações nos Ácidos Graxos

A percepção de que os achados clínicos na pele de pacientes com deficiência de ácidos graxos essenciais (AGE) eram semelhantes aos encontrados nos pacientes com DA, levou Hansen, um pediatra, a estabelecer as primeiras correlações entre os lipídios na pele e o eczema atópico. Seus estudos, no início dos anos 1940, já mostravam a possibilidade de intervenção terapêutica, para controle da DA através da suplementação alimentar com determinados lipídios. Desde então, os estudos para compreender os mecanismos pelos quais estas alterações ocorrem têm apontado para um defeito da enzima Δ-6 dessaturase, importante na metabolização inicial destes ácidos. Muitos relatos discutem sua real participação na gênese da DA, mas, os lipídios, têm lugar assegurado na fisiopatologia do eczema atópico, pois, são importantes na manutenção da integridade da pele e da barreira lipídica e estrutural. Os lipídios compõem as membranas celulares, formam lamelas no espaço intercelular da epiderme e participam da interface com a água facilitando a hidratação da pele.

Alterações na Fosfodiesterase

Há uma grande variabilidade entre os níveis de fosfodiesterase nos leucócitos de pacientes com DA, demonstrando-se, nos quadros moderados ou graves, uma maior atividade da fosfodiesterase monofosfato-específica, com diminuição dos níveis de AMP-cíclico nas células des-

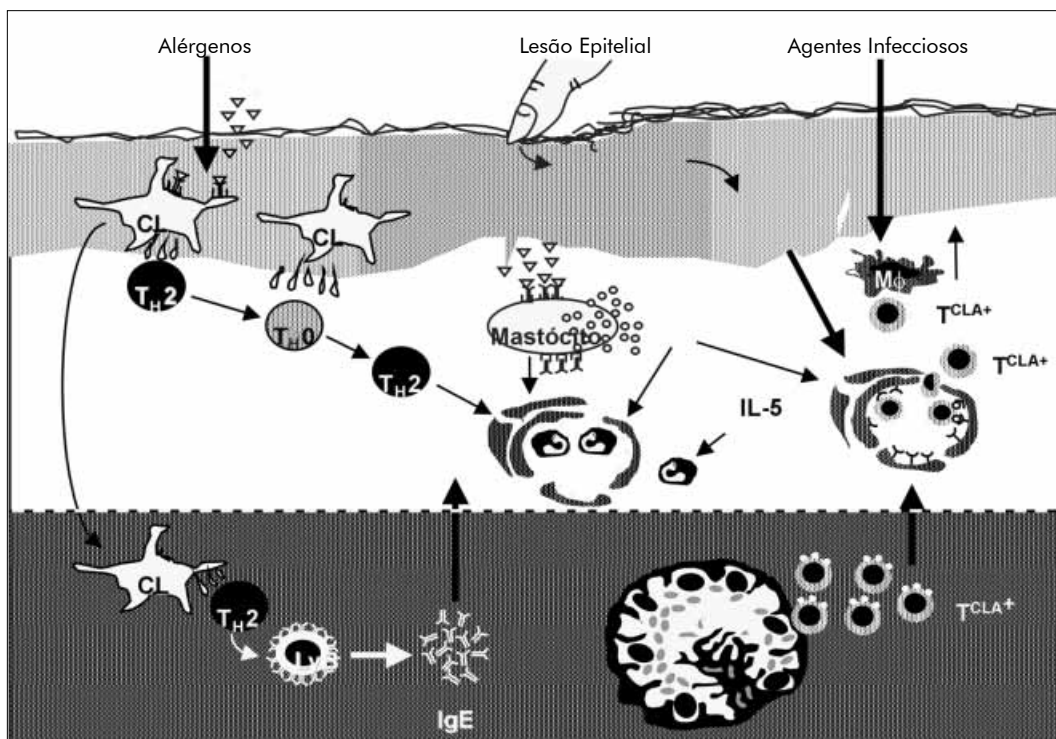



Fig. 16.1 — *Principais células e interleucinas envolvidas na DA. Modificado de LEUNG, D. Atopic Dermatitis: The skin as a window into the pathogenesis of chronic allergic diseases. J. Allergy Clin. Immunol., 96:302-19, 1995. (CL = Célula de Langerhans, T_H2 = Linfócito T auxiliar tipo 2, T_H0 = Linfócito T auxiliar sem diferenciação, IL-5 = Interleucina 5, LyB = linfócito B, $Tcla^+$= linfócito T com antígeno linfocitário cutâneo, IgE = Imuneglobulina E.)*

tes pacientes. Esta atividade aumentada leva os mastócitos e basófilos a um estado de hiperexcitabilidade, culminando com a facilidade de liberação dos grânulos, amplificando a resposta inflamatória. Corroborando com estes dados há estudos que avaliaram os efeitos do AMP-cíclico na síntese de IgE concluindo que os inibidores da fosfodiesterase, como o RO 20-1724, levam a uma supressão de sua síntese *in vitro*.

Uma outra complicação desta disfunção é o aumento da síntese de PGE_2 (prostaglandina E2) e IL-10 pelos monócitos. A PGE_2, em indivíduos com DA, inibe a produção de interferon gama, não interferindo na síntese de IL-4, sendo um fator adicional ao predomínio do T_H2.

Alterações no Sistema Nervoso Autônomo

O dermografismo branco e diferenças de temperatura em extremidades corpóreas, são achados clínicos freqüentes dos pacientes com DA e foram atribuídos ao um bloqueio beta-adrenérgico descrito por Szentivanyi em pacientes alérgicos. Segundo esta teoria existe uma hiporresponsividade ao sistema beta-adrenérgico com predomínio alfa-adrenérgico e conseqüente resposta vascular anômala.

Fatores Desencadeantes

Alguns fatores alérgenos ou irritantes podem contribuir para a piora da dermatite atópica. Uma das evidências de relação entre DA e alergia é observada em crianças pequenas, portadoras de alergia a leite de vaca, onde a retirada do alimento leva a uma melhora impor-

tante do quadro clínico. Entretanto, esta correlação direta não é observada nas demais faixas etárias (Tabela 16.1).

Tabela 16.1 **Fatores Desencadeantes Relacionados à Piora da Pele**
• Alérgenos ambientais — ácaro da poeira domiciliar
• Alérgenos alimentares
• Agentes infecciosos — *Staphylococcus aureus, Ptyrosporum ovale*
• Irritantes — suor, lanolina, lã

Dentre os *alérgenos ambientais*, o ácaro da poeira doméstica recebe maior destaque na exacerbação da dermatite atópica. Sua participação como indutor da resposta inflamatória ocorre tanto na fase imediata, estimulando a síntese de IgE, como na fase tardia, estimulando a proliferação de linfócitos T. A freqüente presença de IgE específica para ácaro, tanto no sangue, quanto na pele do paciente com DA é uma evidência de seu papel na fase inicial da doença. A participação do ácaro na fase tardia pode ser comprovada através da positividade dos testes de contato, que avaliam este tipo de resposta mediada por linfócitos.

Clinicamente, os pacientes também referem piora, quando são expostos ao ácaro, pois as diferenças na composição lipídica da pele destes pacientes e a excessiva descamação são propícias à proliferação da população de ácaros.

A participação de *alérgenos alimentares* na dermatite atópica é controversa. Segundo Cooper, apenas um grupo muito seleto de pacientes apresenta melhora clínica com a suspensão de determinados alimentos, mas para Bruks e cols., cerca de 30% dos pacientes com DA podem apresentar alergia alimentar. Oehling e cols. relataram que, em 74 pacientes com DA, 64,9% referiam um desencadeante alimentar, na anamnese ou através da pesquisa de IgE especifica nos testes cutâneos ou realizados *in vitro*. Sampson descreveu que, em 326 pacientes com DA e história clínica sugestiva de alergia alimentar, o teste de provocação duplo-cego placebo controlado (DCPC) mostrou positividade em 80% dos casos a pelo menos um alérgeno e em 75% dos pacientes a reação foi cutânea. Analisando-se todos os testes, observou-se que ovos, leite, amendoim, soja e trigo perfizeram 75% de positividade entre os alimentos testados.

Índices de alergia tão discrepantes são, em parte atribuídos aos diferentes métodos diagnósticos utilizados para sua detecção, sendo o teste de provocação duplo-cego realizado com placebo e alimento, o padrão ouro para o diagnóstico (vide Capítulo 21).

Os mecanismos pelos quais os alimentos levam à piora da DA, relacionam-se a um estímulo contínuo na pele através da produção constante de IgE específica, com perpetuação da lesão. Têm sido descritas alterações na permeabilidade intestinal destes pacientes, o que facilitaria a penetração do alérgeno.

Dentre os *agentes infecciosos*, o *estafilococo* merece maior destaque. Estudos recentes remetem à sua participação na piora da DA não somente como agente causador de infecção, mas como um importante estimulador do sistema imunológico.

Cerca de 90% da pele dos pacientes com DA estão colonizados pelo *Staphylococcus aureus*, diferentemente da pele de indivíduos normais, onde esta bactéria se aloja principalmente na mucosa nasal e áreas intertriginosas, ocupando no máximo 5% da área total do organismo. O *S. aureus* tem capacidade de produzir enterotoxinas e induzir a produção de IgE contra suas membranas protéicas. As enterotoxinas atuam como superantígenos, ativando diretamente o linfócito T. A produção de IgE específica para estas toxinas, que pode ocorrer em alguns pa-

cientes, ativa mastócitos e células de Langerhans, levando ao aumento do processo inflamatório, ao simples contato com o microrganismo, perpetuando o prurido e levando à piora das lesões.

Dentre os fungos, o *Ptyrosporum,* um fungo lipofílico, membro da flora normal da pele dos adultos, é o mais relacionado à patogênese da DA. Por ser encontrado na pele e couro cabeludo, este fungo pode estar envolvido principalmente na DA que acomete o segmento cefálico. Sua eliminação pode levar à melhora clínica do eczema, segundo alguns estudos, embora o resultado não tenha sido unânime. A positividade aos testes para pesquisa de IgE específica para *Ptyrosporum*, pode ser atribuída à maior facilidade de liberação de histamina pelos mastócitos e basófilos, que naturalmente ocorre na DA.

Os pacientes com DA apresentam maior número de infecções virais que os indivíduos normais. Dentre os principais agentes incluem-se o molusco contagioso, o papiloma virus e o herpes simples, sendo este último mais freqüente. A maior parte das infecções é localizada, mas pode haver disseminação levando à erupção variceliforme de Kaposi ou ao eczema herpético. A causa para este número maior de infecções virais ainda não foi determinada, mas pode estar relacionada à diminuição da imunidade celular descrita em alguns pacientes com DA.

Agentes irritantes podem perpetuar o ciclo de prurido e escarificação presente na DA. Nassif e cols. estudaram o limiar de irritabilidade da pele, através de testes de contato com éster de lauril sulfato, e concluíram que a pele do atópico é mais sensível do que o grupo controle, sendo pior nos pacientes com dermatite em atividade. Podem ser considerados agentes irritantes todos aqueles que atuam alterando a barreira cutânea, como sabonetes, detergentes, amaciantes de roupa, extremos de umidade ou temperatura, além de soluções alcoólicas e adstringentes que são secativos.

QUADRO CLÍNICO

O sintoma clínico mais importante é o prurido, que é facilmente observado em crianças mais velhas. Em lactentes, pode-se traduzir em sintomas como inquietação, dificuldade de dormir e irritabilidade. O prurido é uma conseqüência da liberação dos mediadores inflamatórios e do ressecamento da pele, que ocorre nestes pacientes. Tamanha é a importância desta manifestação na DA, que alguns autores classificavam a DA como um prurido que levava à lesão, sem alteração primária da pele, o que hoje se sabe não ser verdadeiro.

As lesões podem variar segundo o estágio da doença, se mais agudo ou crônico. Na *fase aguda* o paciente apresenta um prurido intenso que por vezes pode atrapalhar suas atividades diárias e o sono. A pele apresenta exulcerações com exsudato seroso, sangüinolento, além de pequenas vesículas ou bolhas em um fundo eczematoso. Na *fase subaguda*, são observadas pápulas e placas eczematizadas, sem exsudato. Na *fase crônica*, há um espessamento importante do extrato córneo com acentuação das pregas cutâneas, secundários ao atrito e escarificação, caracterizando a liquenificação. Observam-se ainda áreas de hipo ou hiperpigmentação, após resolução do processo inflamatório, principalmente em indivíduos de pele mais escura. É interessante ressaltar que num mesmo paciente pode haver concomitância destas três fases (Figs. 16.2 e 16.3).

A *distribuição das lesões* varia de acordo com a faixa etária do paciente. Lactentes portadores de dermatite atópica têm suas lesões distribuídas ao longo do couro cabeludo, face e região extensora dos membros, raramente acometendo a região perineal (área de fraldas). Na face, as lesões tendem a poupar o maciço frontal.

Em escolares, adolescentes e adultos as lesões se distribuem ao longo das porções flexoras dos membros inferiores e superiores, na região occipital e pescoço. Dermatite em mãos e pés podem ser observadas em pacientes mais velhos.

O diagnóstico da DA é essencialmente clínico, baseado nos sintomas, nas características e distribuição das lesões.

Fig 16.2 — *Quadro agudo de DA em lactente, lesões eritematosas, exsudativas acometendo face. Lesão poupa maciço frontal.*

Fig 16.3 — *Quadro crônico de DA em adolescente, lesões liquenificadas com ressecamento da pele, acometendo dobras.*

Critérios diagnósticos foram estabelecidos, sendo clássicos os descritos por Hanifin e Rajka, em 1980 (Tabela 16.2). Esta classificação, entretanto, não se adapta a lactentes jovens, com pouco tempo de história da doença. Businco propôs critérios que podem ser utilizados em lactentes e podem ser apreciados na Tabela 16.3, embora o diagnóstico diferencial com eczema seborréico possa ser difícil.

A *evolução* da dermatite atópica tende a ser benigna, melhorando com o passar dos anos até a fase adulta, quando o paciente pode não apresentar lesões, mas, pode evoluir com prurido e piora clínica, se exposto a alérgenos ou agentes irritantes.

Tabela 16.2
Critérios para Diagnóstico de Dermatite Atópica

A. Critérios Clínicos Maiores ou Absolutos (três ou mais)

- — prurido
- — morfologia e distribuição típica das lesões (envolvimento extensor e facial nas crianças e liquenificação e linearidade flexural nos adultos)
- — dermatite crônica e recidivante
- — história pessoal ou familiar de atopia

B. Critérios Clínicos Menores ou Relativos (três ou mais)

Exame dermatológico:

- — asteatose
- — hiperlinearidade palmar
- — queratose pilar
- — ictiose vulgar
- — pregas infra-orbitais de Dennie-Morgan
- — ptiríase alba
- — dermografismo branco
- — palidez ou eritema facial
- — queilite
- — eczema de mamilo
- — pregas anteriores no pescoço
- — acentuação perifolicular
- — escurecimento periorbital
- — alopecia areata
- — sinal de Hertogue
- — (rarefação de sobrancelhas)
- — ceratocone

História Clínica:

- — início precoce de doença
- — tendência a infecções cutâneas
- — conjuntivites recorrentes
- — tendência a dermatites inespecíficas de mãos e pés
- — curso influenciado por fatores ambientais
- — curso influenciado por fatores emocionais
- — hipersensibilidade alimentar
- — prurido com sudorese
- — urticária colinérgica
- — enxaqueca (?)
- — hipersensibilidade ao níquel (?)

Dados complementares:

- — elevação da IgE sérica
- — hipersensibilidade cutânea do tipo 1
- — catarata

Modificado de Hanifin e Rajka, 1980.

Tabela 16.3
Critérios para Diagnóstico de DA em Lactentes Abaixo de Quatro Meses

Critério nº 1	Lesões eczematosas localizadas em face e couro cabeludo com mínimo ou nenhum envolvimento do períneo (área de dermatite de fraldas), que devem estar presentes juntamente com os critérios 2 e 3.
Critério nº 2	Dificuldade de dormir ou descansar, sem relação com qualquer outra causa.
Critério nº 3	Antecedentes familiares de doença atópica: asma, rinite dermatite atópica em pais ou irmãos.

Modificado de Businco, 1994.

A melhora da DA também se relaciona com a gravidade do quadro, quanto mais grave, menores as chances de cura ao longo da vida. Segundo Rajka (1989), os pacientes com tempo de evolução superior a seis anos, a despeito de manobras terapêuticas, são os que têm prognós-

tico pior. Outros fatores de pior prognóstico a serem considerados incluem história familiar de atopia, sexo feminino, gravidade das lesões e associação com outras manifestações atópicas.

A DA pode ser classificada em leve, moderada e grave. Para análise de sua *gravidade* há uma série de critérios descritos, sem uma unanimidade quanto ao melhor. Rajka aponta para a importância de critérios para classificação da gravidade do quadro e de critérios evolutivos, que acompanham as variações da atividade da doença.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Outras doenças eczematosas podem mimetizar a dermatite atópica. A Tabela 16.4 aponta os principais *diagnósticos diferenciais* a serem estabelecidos, quer pela freqüência, quer pela gravidade do quadro.

Tabela 16.4
Diagnóstico Diferencial em Dermatite Atópica

Imunodeficiências	*Doenças Neoplásicas*
Síndrome de Wiskott-Aldrich Síndrome de hiper-IgE Síndrome de Di George Imunodeficiência combinada grave	Linfoma cutâneo de células T Histiocitose de células de Langerhans Síndrome de Sezary
Doenças Metabólicas	*Outras Dermatites*
Fenilcetonúria Tirosinemia Deficiências de ácidos graxos essenciais Deficiências de carboxilases Acrodermatite enteropática	Dermatite seborréica Dermatite de contato
Psoríase	*Doenças Infecciosas*
Ictioses	Foliculites por estafilococos Herpes simples Escabiose

Fonte: Leung e cols., 1997.

TERAPÊUTICA

O tratamento da dermatite atópica requer uma abordagem focada na redução do processo inflamatório, na eliminação dos fatores desencadeantes alérgicos ou irritantes, proporcionando conforto aos pacientes. Einchenfield relata sua vasta experiência no tratamento de DA, comentando que o manejo adequado da dermatite envolve arte e ciência. Segundo Leung, o objetivo maior do tratamento é quebrar o ciclo prurido-lesão.

O tratamento do eczema atópico pode ser abordado de duas maneiras: tratamento clássico ou padrão e tratamento avançado.

TRATAMENTO BÁSICO

A primeira parte do tratamento consiste em informar o paciente e aos pais sobre o curso natural da doença e de que maneira o médico pode intervir. Aspectos emocionais devem ser abordados, tentando apontar as repercussões que a DA tem na formação da personalidade da

criança. A cronicidade da doença e a dificuldade em lidar com a própria imagem já são motivos suficientes para que o paciente adote uma postura introspectiva com relação ao mundo que o cerca. Muitas vezes, amparado em seus sintomas, o paciente acaba manipulando seus familiares, que também estão completamente envolvidos e, sem uma ajuda especializada podem encontrar dificuldade em lidar com a situação.

O tratamento básico abrange medidas gerais, hidratação, afastamento dos fatores desencadeantes, anti-histamínicos e corticoterapia tópica. As complicações como infecções fúngicas e bacterianas devem ser prontamente tratadas.

As medidas gerais são importantes para controle da doença e para que pais e pacientes se adaptem a determinadas posturas que, doravante, deverão ser consideradas.

O banho deve ser rápido (entre 10 e 15 minutos) e a temperatura amena. Os sabonetes utilizados devem conter pH neutro e nenhum perfume. O atrito excessivo da pele, pode levar ao ressecamento, o que pode piorar o prurido. O vestuário deve ser leve, evitando-se materiais como a lã, que pode irritar a pele.

A hidratação é medida essencial ao sucesso terapêutico. Sua função principal é impedir que haja perda da umidade natural da pele, mais reduzida nos pacientes atópicos. Ela deve ocorrer imediatamente após o banho, se possível nos três primeiros minutos. Os hidratantes mais recomendados são os petrolatos que podem ser associados a óleos nas peles mais ressecadas. Devem ser evitados hidratantes que contenham corantes, perfumes ou soluções alcoólicas que possam irritar a pele.

As medidas para controle dos fatores desencadeantes devem ser prontamente tomadas.

A participação dos alérgenos ambientais pode ser comprovada através de história clínica, associação com alergias respiratórias e avaliação laboratorial, realizada através da pesquisa de IgE específica e realização de teste de contato. As medidas de controle ambiental a serem adotadas são muito semelhantes às dos indivíduos asmáticos e riníticos, com especial atenção ao quarto do paciente, encapando-se travesseiros e colchões com capas apropriadas, removendo carpete e focos de umidade no quarto. A higiene ambiental é medida importante para o controle da doença, conforme dados apresentados por Noris e cols. que mostraram melhora significativa do quadro de eczema, apenas com controle adequado de alérgenos domiciliares (vide Capítulo 2).

A questão dos alérgenos alimentares é mais controversa. Como visto previamente, ainda não há um consenso quanto à real participação dos alimentos na piora da DA. Entretanto, a alergia alimentar é mais relevante em pacientes pediátricos. Para o manejo adequado desta questão é importante observar os seguintes itens:

- O diagnóstico deve envolver história clínica detalhada, eleição dos alimentos clínicos suspeitos e comprovação através de teste de provocação DCPC (duplo-cego placebo controlado), sempre que possível (vide Capítulo 21).
- Os exames laboratoriais, para detecção de alérgenos alimentares apresentam bom valor preditivo negativo, mas baixo valor preditivo positivo.
- As dietas de exclusão podem ser feitas, para diagnóstico, devendo-se evitar a retirada de muitos alimentos com o risco de desnutrir o paciente. O tempo de exclusão do alimento para análise clínica é de duas semanas.

O tratamento da alergia alimentar baseia-se na dieta de exclusão do alimento e seus derivados.

A infecção secundária é um outro fator a ser considerado, principalmente nos pacientes com piora repentina ou falha em responder ao tratamento usual.

Nas lesões crostosas, com exsudato serossangüinolento e nas lesões pustulosas deve ser lembrada a infeção por *S. aureus* e instaurado o tratamento. A mupirocina é um bom antibiótico de uso tópico, indicado nas infecções localizadas, mas, nos quadros mais extensos, os

antibióticos sistêmicos podem ser necessários. A eritromicina, a azitromicina e a claritromicina são eficazes aos *S. aureus* usuais. Outros antibióticos podem ser utilizados nas bactérias resistentes, como as cefalosporinas, oxacilina e vancomicina.

Infecções fúngicas caracterizam-se por descamação intensa e furfurácea e o tratamento com antimicóticos pode ser realizado de maneira tópica ou sistêmica.

As infecções herpéticas podem ser localizadas, resolvendo-se espontaneamente em uma a duas semanas, ou disseminadas. Neste último caso pode ser necessária a terapêutica com drogas antivirais, como o aciclovir.

Como muitos fatores desencadeantes estão envolvidos na dermatite atópica, é importante estar atento. Em geral, lactentes apresentam maior correlação do quadro clínico com a alergia alimentar, e crianças mais velhas, maior correlação com alérgenos ambientais, devendo-se sempre estar atento aos agentes infecciosos.

A eficácia de *anti-histamínicos* no controle do prurido decorrente da DA é discutível, pois, a histamina não é o principal mediador inflamatório da doença. Para a maior parte dos autores, a maior eficácia destas drogas reside em seus efeitos sedativos, permitindo um sono mais tranqüilo. A utilização de anti-histamínicos de forma tópica não é recomendada pelo risco de fotossensibilização. Em 1997, Leung coordenou um consenso para o manejo da DA que envolveu a Academia Americana de Asma, Alergia e Imunologia, o Colégio Americano de Alergia, Asma e Imunologia e o Conselho de Alergia, Asma e Imunologia. Nesta reunião concluiu-se que os anti-histamínicos clássicos podem levar à melhora do prurido, através do bloqueio dos receptores anti-H_1 na pele, e de seus efeitos sedativos e ansiolíticos em sistema nervoso central. Quanto aos anti-histamínicos não clássicos, os resultados conflitantes em literatura, não lhes confere indicação no controle efetivo do prurido da DA.

A utilização da *corticoterapia tópica* (CE) na DA é assunto de grande interesse em literatura, tanto pela sua eficácia, quanto pelos efeitos colaterais que podem advir de seu uso inadequado. É importante que se conheça as diferentes apresentações dos corticosteróides tópicos, que resultam em potências variadas e efeitos diferenciados, inclusive os colaterais (Tabela 16.5). Em lactentes e pré-escolares, a preferência recai sobre corticóides de baixa potência, principalmente a hidrocortisona, que mesmo assim devem ser evitados no rosto e têm seu tempo de uso limitado à melhora do quadro. Corticóides de maior potência podem ser usados em áreas delimitadas, em pacientes mais velhos (a partir de pré-escolares), sempre por tempo bem definido. O veículo associado a estas drogas também altera seu potencial de ação. Curativos oclusivos aumentam muito a absorção dos CE, assim como veículos oleosos, sendo mais indicados em áreas muito liquenificadas. Cremes são indicados nas lesões mais agudas e peles mais sensíveis e as pomadas devem ser aplicadas em lesões crônicas e liquenificadas.

Os efeitos colaterais descritos com o uso crônico de CE incluem inibição do eixo adreno-hipofisário, baixa estatura e efeitos colaterais locais como estrias e atrofia cutânea.

Outros medicamentos podem ser utilizados no tratamento da DA, ainda nesta fase inicial. Preparações que contenham *coaltar*, um antiinflamatório e antipruriginoso, podem ser utilizadas como uma alternativa à corticoterapia tópica. Entretanto, não devem ser aplicados em peles inflamadas e com exsudação. Os efeitos colaterais incluem foliculites e fotossensibilidade. A utilização de *ácidos graxos* por via oral é uma alternativa terapêutica aos pacientes pediátricos, por ser isenta de efeitos colaterais. Embora não haja um consenso em literatura que comprove sua eficácia, alguns estudos que demonstram o benefício desta terapêutica principalmente em lactentes jovens têm sido publicados. Em recente estudo realizado na Unidade de Alergia e Imunologia do Instituto da Criança observou-se melhora clínica da asteatose, pele xerótica, nos pacientes com DA leve e moderada, após a utilização de óleo de borage (1g), óleo rico em ácido gamalinolênico importante na manutenção da integridade da barreira lipídica na pele.

Tabela 16.5 **Principais Corticosteróides Tópicos e Suas Potências em Ordem Decrescente (veículo)**	
Grupo I	*Grupo V*
Dipropionato de betametasona 0,05% (C&P) Propionato de clobetasol 0,05% (C&P) Diacetato de diflorasona 0,05% (P) Propionato de halobetasol 0,05% (C&P)	Dipropionato de betametasona 0,05% (loção) Valerato de betametasona 0,1% (C) Acetonida de fluticasona Propionato de fluticasona Valerato de betametasona Flurandrenolida 0,05% (C) Valerato de hidrocortisona 0,2% (C) Prednicarbato 0,1% (C)
Grupo II	*Grupo VI*
Amcinonida 0,1% (P) Desoximetasona 0,25% (C) Desoximetasona 0,05% (gel) Diacetato de diflorasona 0,05% (P) Fluocinonida 0,05% (C, P, gel, solução) Halcinonida a 0,1% (C) Furuoato de mometasona a 0,1% (P)	Dipropionato de alclometasona 0,05% (C&P) Valerato de betametasona 0,05% (loção) Desonida a 0,05% (C) Acetonida de fluocinolona 0,01% Acetonida de triamcinolona 0,1%
Grupo III	*Grupo VII*
Amcinonida 0,1% (C, loção) Dipropionato de betametasona 0,05%(C) Valerato de betametasona 0,1% (P) Desoximetasona 0,05% (C) Fluocinonida 0,05% (C) Halcinonida a 0,1% (solução &P) Acetonida de Triamcinolona 0,1% (P)	Hidrocloridrato de hidrocortisona 1% ou 2,5% Acetato de hidrocortisona 1% Acetato de hidrocortisona 2,5% Pramoxina 1% Pramoxina 2,5% Dexametasona
Grupo IV	
Valerato de hidrocortisona 0,2% (P) Flurandrenolida 0,05% (P) Fluocinolona 0,025% (P) Fuorato de mometasona 0,1% (C)	

Fonte: Leung e cols., 1997.
(C = creme, P = pomada, L = loção).

TRATAMENTO AVANÇADO

Para pacientes resistentes à terapia convencional, outras condutas terapêuticas devem ser adotadas.

A *corticoterapia sistêmica* é um recurso que deve ser utilizado com ressalvas. Embora a melhora clínica seja brilhante e imediata, o efeito rebote está quase sempre presente. Outro aspecto a ser pontuado é a impossibilidade em se manter CE sistêmico por tempo prolongado, pela gravidade de seus efeitos colaterais.

A terapia com *psoralênicos* e *raios ultravioleta* está mais indicada para adolescentes e adultos, uma vez que a intensidade de penetração dos raios preconizada pode acarretar riscos à criança cuja pele é mais sensível.

Imunobiológicos também foram utilizados na DA. A *gamaglobulina* endovenosa foi utilizada, por Kimata, em quatro pacientes que apresentaram DA e púrpura trombocitopênica imu-

nológica ou doença de Kawasaki. Os pacientes que receberam a gamaglobulina por cinco dias, apresentaram melhora clínica ao longo de seis meses. Entretanto as dificuldades operacionais e o custo elevado dificultam a aplicação do tratamento.

O *gama interferon* mostrou-se eficaz no tratamento da DA quando utilizado em dias alternados durante 12 semanas, com poucos efeitos colaterais. Embora estes tratamentos tenham mostrado eficácia clínica, seu custo e a dificuldade de acesso limitam bastante o seu uso.

Inibidores da fosfodiesterase, como o RO 20-1724, também têm sido testados em aplicações tópicas com resultados promissores, entretanto, ainda não há comercialização da droga.

A utilização de *ciclosporina* via oral, um potente imunossupressor, tem mostrado bons resultados clínicos em pacientes portadores de DA grave. A ciclosporina pode ser utilizada em doses de 3 a 5mg/kg ao dia levando à diminuição das lesões e da gravidade do quadro. Através de escores clínicos observou-se redução do prurido e melhora da qualidade do sono dos pacientes. A preocupação com a utilização da ciclosporina reside em seus efeitos colaterais. Os pacientes que receberam ciclosporina apresentaram náuseas, dores abdominais, mas há riscos de comprometimento renal e hepático, ocorridos em alguns pacientes. Outros relatos descreveram efeito rebote descrito após a suspensão da medicação. A utilização tópica de ciclosporina mostrou-se ineficaz.

Uma outra droga imunossupressora tem sido utilizada com resultados promissores no controle da DA. O *tacrolimus*, um análogo a ciclosporina, mostrou-se eficaz no controle da DA, apresentando a grande vantagem da possibilidade de utilização tópica. Mais estudos devem ser realizados para que se defina a concentração tópica a ser adotada, a freqüência e a extensão das aplicações em adultos e crianças e a biodisponibilidade da droga neste tipo de apresentação.

Há muito o que se estudar para o adequado manejo da dermatite atópica, pois muitas questões ainda permanecem sem resposta. Entretanto, os recentes avanços na fisiopatologia desta doença apontam para um maior entendimento de sua evolução, do comportamento dos diversos fatores desencadeantes, contribuindo para que novas abordagens terapêuticas sejam desenvolvidas atingindo-se os objetivos máximos que são a prevenção da doença e o controle clínico dos pacientes.

BIBLIOGRAFIA

1. Adinoff AD, Clark RAF. Atopic dermatitis. In: Bierman CW, Pearlman DS, Shapiro, GG, Busse WW. In: Allergy Asthma and Immunology from Infancy to Adulthood, W B Saunders, Philadelphia, pp. 613-632, 1996.
2. Agosti JM, Sprenger DJ, Lum LG. Transfer of allergen-specific IgE — mediated hypersensivity with allogeneic bone marrow transplantation. N. Engl. J. Med. 319:1623-8, 1998.
3. Allain CC, Poon LS, Chan CS. Enzymatic determination of total serum cholesterol. Clin. Chem. 20:470-5, 1974.
4. Berth-Jones J, Graham-Brown RAC. Failure of terfenadin in relieving pruritus of atopic dermatitis. Br J Dermatol. 121:635-7, 1989.
5. Berth-Jones J, Graham-Brown, RAC. Placebo-controlled trial of essential fatty acid supplementation in atopic dermatitis. Lancet, 341:1557-60, 1993.
6. Bieber T, De la Salle H, Wollenberg A et al. Human epidermal Langerhans cells express the high affinity receptor for immunoglobulins E. J Exp. Med, 175(5):1285-90, 1992.
7. Broberg A. The role of mites and pityrosporum. Acta Dermatol Venereol 196:34-41, 1994. (Supplement).
8. Buckley RH, Fiscus SA. Serum IgD and IgE concentration in immunodeficiency disease. J Clin Invest, 55:157-65, 1975.
9. Businco L. Infantile eczema. Acta Dermatol Venereol, 196:12-7. (Supplement), 1994.
10. Businco L, Falconieri P, Giampietro P, Bellioni B. Pediatr. Pulmonol, 11:59-60, (Supplement), 1995.

11. Businco L, Marziali M, Furloco G, Meglio P. From atopic dermatitis to asthma. Minerva Pediatr, 49: 477-81, 1997.
12. Collof MJ. Exposure to house dust mite in homes of people with atopic dermatitis. Br J Dermatol, 127:322-7, 1992.
13. Cookson WOCM, Young RP, Sandford AJ. Maternal inheritance of atopic IgE responsiveness on chromosome 11q. Lancet, 340:381-4, 1992.
14. Cooper KD, Kang KF, Chan SC, Hanifin JM. Phosphodiesterase inhibition by Ro 20-1724 reduces hyper-IgE synthesis by atopic dermatitis cells in vitro. J. Invest. Dermatol, 84:477-82, 1985.
15. Cooper KO. Atopic dermatitis: recent trends in pathogenesis and therapy. J Invest Dermatol 102:128-37, 1994.
16. Diepgen TL, Farstach M. Recent epidemiological and genetic studies in atopic dermatitis. Acta Dermatol. Venereol, 176:13-8, Supplement 176., 1992.
17. Dooms-Goossens NA. Sensitization to corticosteroids — an increasing problem. In: International Congress Of Allergy And Clinical Immunology, Suécia, pp. 79-88, 1994.
18. Einchenfield, L.F. Practical Insights on Managing Pediatric Atopic Dermatitis. Skin & Aging, 6(10):30-34, 36, 1998.
19. Faergemann J. The role of mites and pityrosporum. Acta Dermatol Venereol., 196:34-41, 1994. Supplement.
20. Greaves MW. Pathophysiology of itching. Lancet, 348:938-40, 1996.
21. Grewe SR, Chan S, Hanifin JM. Elevated leukocyte cyclic amp -phosphodiesterase in atopic disease: a possible mechanism for c amp agonist hyporresponsiviness. J Allergy Clin Immunol., 70:452-7, 1982.
22. Hanifin JM, Chan SC, Cheng JB, Tofte SJ, Henderson Jr WR, Kirby DS, Weiner ES. Type 4 phosphodiesterase inhibitors have clinical and in vitro anti-inflammatory effects in atopic dermatitis. J. Invest. Dermatol., 107:51-6, 1996.
23. Hanifin JM, Rajka G. Diagnostic features of atopic dermatitis. Acta Dermat Venereal., 92:44-7, Suppplement., 1980.
24. Hanifin JM, Schneider LC, Leung D, Ellis C, Jaffe HS, Izu AE, Bucalo, LR, Hirabayashi SE, Tofte SJ, Cantu-Gonzales G, Milgrom H, Boguniewicz M, Cooper KD. Recombinant interferon gamma therapy for atopic dermatitis. J Am Acad Dermatol., 28:189-97, 1993.
25. Hansen AE, Wiese HF, Boelsche NA, Haggardme Adam DJDA, Davis H. Role of Linolenic Acid in Infant Nutrition. Pediatrics, 31(suppl)171-193, 1963.
26. Hill LW, Sulzberger, M.B. Yearbook of dermatology and syphilology. Chicago: Yearbook Medical Publishers, 1-70, 1933.
27. Horan RF, Schneider L, Sheffer AL. Skin disorders and mastocytosis. JAMA, 268(20):2858-68, 1992.
28. Jekler J, Larko O. Phototeraphy for atopic dermatitis with UV radiation. Acta Dermatol Venereol., 171:1-37. Supplement, 1992.
29. Kimata H. High dose gamaglubulin treatment for atopic dermatitis. Arch Dis Child., 70:335-6, 1994.
30. Kimura M, Tsuruta S, Yoshida T. Correlation of house dust mite-specific lymphocyte proliferation with IL-5 production, eosinophilia, and the severity of symptoms in infants with atopic dermatitis. J Allergy Clin Immunol, 101:84-9, Part. 1, 1998.
31. Krafchick BR. Eczematous dermatitis. In: Schachner LA, Hansen RC. 3rd ed. Pediatric Dermatology, New York, Churchill Livingstone, pp. 685-721, 1995.
32. Leung D. Atopic Dermatitis: The skin as a window into the pathogenesis of chronic allergic diseases. J Allergy Clin Immunol, 96:302-19, 1995.
33. Leung D. Allergic Immune Response. In: Bierman CW, Pearlman DS, Shapiro GG, Busse WW. In: Allergy Asthma and Immunology from Infancy to AdulthoodW B Saunders, Philadelphia, p. 68-78, 1996.
34. Leung D, Hanifin JM, Charlesworth EN. Disease management of atopic dermatitis: a practice parameter. Ann Allergy Asthma Immunol, 79:197-211, 1997.
35. Leung DYM, Harberk R, Bina P, Hanifin JM, Reiser RF, Sampson HA. Presence of IgE antibodies to staphylococcal enterotoxins on the skin of patients with atopic dermatitis. J Clin Invest, 92: 1374-80, 1993.
36. Leyden JE, Marples RR, Kligman AM. Staphylococcus aureus in the lesions of atopic dermatitis. Br J Dermatol, 90:525-30, 1974.

37. Melnik BC, Plewig G, Tshung T. Disturbances of essential fatty acids and prostaglandin E mediated immunoregulation in atopy. Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids, 42:125-130, 1991.
38. Mudde GC, Van Reijsen FC, Boland GJ, De Gast GC, Bruijnzeel PLB, Bruijnzeel-Koomen CAFM. Allergen presentation by epidermal Langerhans cells from patients with atopic dermatitis is mediated by IgE. Immunology, 69:335, 1990.
39. Nevot S, Leonart R, Casas R. Atopic Dermatitis today. Allergol et Immunopathol., 25(4):203-8, 1997.
40. Norris PG, Schofield O, Camp ROR. A study of the role of house dust mite in atopic dermatitis. Br J Dermatol., 118:435-40, 1988.
41. Oehling A, Resamo A, Sanz ML, Fernandez-Benitez M. Importance of food in atopic dermatitis. Allergy, 53:139-42, Supplement 46, 1998.
42. Oliveira ZNP, Riviti E. Alergia cutânea. In: Carneiro-Sampaio, M.M.S, Grumach, A.S. Alergia e Imunologia em Pediatria, São Paulo, Sarvier, pp. 98-109, 1992.
43. Rajka G, Langeland T. Grading of the severity of atopic dermatitis. Acta Dermatol Venereol (Stockh), 144:13-4, Supplement, 1989.
44. Reitamo S, Visa K, Kähönen K, Kayhko A, Lauerma A, Stubb ST, Salo OP. Patch test reactions to inhalant allergens in atopic dermatitis. Acta Dermatol Venereol (Stockh), 144:119-121, Supplement, 1989.
45. Roth HL, Kierland RR. Natural history of atopic dermatitis. Arch Dermatol, 89:209-217, 1964.
46. Rothe MJ, Grant-Kels JM. Atopic dermatitis: an up date. J Am Acad Dermatol, 35:1-13, 1996.
47. RuzickaT, Bieber T, Schopf E, Rubins A, Dobozy A, Bos JD, Jabilonska S, Ahmed I, Thestrup-Pedersen K, Danial F, Finzi A, Reitamo S. A short-term trial of tacrolimus ointment for atopic dermatitis. N Engl J Med, 337:816-21, 1997.
48. Sampson HA. Food hypersensitivity and dietary management of atopic dermatitis. Pediatr Dermatol, 9:376-9, 1992.
49. Sampson HÁ, Mc Caskill CC. Food hypersensivity and atopic dermatitis evaluation of 113 patients. J Pediatrics, 107:669-675, 1985.
50. Sandford AJ, Shirikawa T, Moffat MF, Daniels SE, RA C, Faux JA, Cookson WOMCM. Localization of atopy and beta subunit of high affinity IgE receptor (FceRI) on chromossome 11q. Lancet, 341:332-4, 1993
51. Saurat JH. Eczema in primary immunodeficiency: clues to the pathogenesis of atopic dermatitis with special reference to Wisckott Aldrich Syndrome. Acta Dermatol. Venereol., 114:125-8, 1985.
52. Savin JA. Atopy and its inheritance genetics is building a bridge between the immediate and delayed components of atopy. BMJ, 307:1019-20, 1993.
53. Sawai T, Ikai K, Uehara M. Elevated cyclic adenosine monophosphato phosphodiesterase activity in peripheral blood mononuclear leukocytes from children with atopic dermatitis. Br J. Dermatitis, 132:22-4, 1995.
54. Schafer L, Kragballe K. Supplementation with evening primrose oil in atopic dermatitis effect on fatty acids in neutrophils and epidermis. Lipids, 26:557-60, 1991.
55. Schumunes E, Keil JE. Occupational dermatoses in South Caroline: a descriptive analysis of cost variables. J Am Acad Dermatol, 9:861-6, 1983.
56. Snijders A, Van Der Pouw Kraan TCTM, Engel M, Wormmerster J, Widjaja P, Zonneveld LM, BOS JD, Kapsenberg ML. Enhanced prostaglandin E2 production by monocytes in atopic dermatitis (AD) is not accompanied by enhanced production of IL-6, IL-10 or IL-12. Clin Exp Immunol, 111:472-6, 1998.
57. Streilein JW. Skin associated lymphoid tissues (SALT): origins and functions. J. Invest. Dermatol., 80:12-6, Supplement, 1986.
58. Szentivanyl A. The beta adrenergic theory of the atopic abnormality in bronchial asthma. J Allergy, 42:203, 1968.
59. Vana ATM. Prevalência de asma, rinite e eczema atópico em adolescentes da região sul de São Paulo. São Paulo (Dissertação de Mestrado — Universidade Federal de São Paulo), 1998.
60. Vollenweider S, Saurat JH, Rocken M, Hauser C. Evidence suggesting involvement of interleukin-4 (IL-4) production in spontaneous in vitro IgE synthesis in patients with atopic diseases. J Allergy Clin Immunol, 87:1088-95, 1991.
61. Weitz PW. Essential fatty acids and epidermal integrity. Arch Dermatol, 123:1381-4, 1997.
62. Weller PF. Role of eosinophils in allergy. Curr Opin Immunol, 4:782-7, 1992.

63. Westphal MF. O papel educativo do pediatra no tratamento e controle as alergias e imunodeficiências. In: Carneiro-Sampaio MMS, Grumach AS, Alergia e Imunologia em Pediatria Savier, São Paulo, 235-243, 1992.
64. Zaki I, Emerso R, Allen N. Treatment of severe atopic dermatitis in childhood with cyclosporin. Br J Dermatol, 135(Suppl 48):21-4, 1996.
65. Zonneveld IM, De Rie MA, Beljaards RC, Van Der Rhee HJ, Wuiten J, Zeegelar J, Bos JD. The long term safety and efficacy of cyclosporin in severe refractory atopic dermatitis: a comparison of two dosage regimens. Br J Dermatol., 35(Suppl 48):15-20, 1996.

CAPÍTULO 17

Dermatite de Contato

Wilson Carlos Tartuce Aun
Veridiana Vivolo Aun

CONCEITO

A dermatite de contato é uma inflamação da pele, caracterizada na maioria das vezes por eczema, oriundo da exposição direta a substâncias do meio ambiente. Existem mais de seis milhões de substâncias químicas conhecidas, sendo que praticamente todas podem induzir reação cutânea, na dependência de sua concentração, duração do contato e condições da pele.

Além disso, cerca de 2.800 dessas substâncias têm propriedades alergênicas.

A dermatite de contato pode ser classificada em:

a) dermatite de contato irritativa — corresponde a 80% dos casos. Pode ocorrer em qualquer indivíduo, sendo causada por agentes irritantes que, em altas concentrações, extraem a camada lipídica da pele, ocasionando queimadura ou necrose. São exemplos desses agentes os solventes orgânicos, ácidos, sabonetes alcalinos e detergentes. Assim, uma vez comprometida a pele, qualquer substância, mesmo em baixas concentrações, mantém o quadro inflamatório.

Dois exemplos comuns de dermatite de contato irritativa são as mãos da dona-de-casa (detergentes) e a dermatite das fraldas. A dermatite das fraldas ocorre em crianças entre um e dois meses e se deve à decomposição da urina e das fezes, alergia de contato aos componentes das fraldas, irritantes primários (sabões e detergentes) utilizados na lavagem, levedos e bactérias (*Proteus*, *Pseudomonas*). O calor, a umidade e a demora na troca das fraldas agravam o quadro.

b) dermatite de contato alérgica — corresponde a 20% dos casos. Ocorre somente em indivíduos geneticamente predispostos, sendo causada basicamente por substâncias de baixo peso molecular, denominadas haptenos. Tais substâncias, mesmo em baixas concentrações, são capazes de promover inflamação cutânea.

Além disso, cumpre lembrar que alguns pacientes só irão manifestar reação cutânea mediante a exposição solar. Em geral, são necessários comprimentos de onda ultravioleta entre 320 a 425nm. As fotodermatites podem ser:

a) dermatite de contato fotoalérgica — as principais causas exógenas são: perfumes, protetores solares (PABA), anti-histamínicos tópicos, antimicóticos tópicos, inseticidas. Dentre as causas endógenas destacam-se drogas sistêmicas como clorpromazina.

b) dermatite de contato fototóxica — ocorre após o uso de medicamentos (sulfa, tetraciclina, fenotiazinas, hipoglicemiantes), ou o contato com limão, laranja, tangerina, caju, perfumes, seguidos de exposição ao sol.

EPIDEMIOLOGIA

Pouco se conhece sobre a prevalência da dermatite de contato na população geral. Sabe-se que as dermatites ocupacionais são mais comuns no sexo masculino, enquanto a dermatite de contato por cosméticos e níquel é mais prevalente no sexo feminino.

Um trabalho publicado em 1998 por Manzini relata sensibilização de contato em crianças, com idade entre seis meses e 12 anos. Foram realizados testes de contato com 24 haptenos, sendo que 42% destes foram positivos para pelo menos uma substância. Timerosol, sulfato de níquel, kathon CG, perfume-mix, neomicina e mercúrio foram as substâncias mais positivas. A maior taxa de sensibilização ocorreu em crianças de 0 a três anos. Das crianças com testes positivos, 77% apresentavam algum tipo de atopia.

A sensibilização ao níquel em crianças é muito comum, podendo iniciar-se nas primeiras semanas de vida, através do contato com brincos, zíper, botões, moedas, brinquedos, ímãs, maçanetas, chaves, colheres etc.

Lammintausta e cols. realizaram testes de contato em 851 pacientes atópicos e 189 não atópicos, verificando positividade do teste em 25% dos não atópicos. A ocorrência de reações alérgicas ou irritativas foi mais freqüente em pacientes com dermatite atópica (DA) com idades entre 28 e 41 anos (57%). No grupo de pacientes atópicos com rinite, conjuntivite ou asma, o número de reações alérgicas variou de 25% a 30%, e as reações irritativas ocorreram em 24% dos casos. Em todos os grupos, os alérgenos mais comumente implicados foram: níquel, perfume-mix, bálsamo do peru e neomicina.

FISIOPATOLOGIA

a) dermatite de contato irritativa — os irritantes não ativam a cascata imunológica, mas promovem dano aos queratinócitos e infiltração de células mononucleares na derme papilar. Quanto maior a concentração da substância irritante, maior dano de queratinócitos.
b) dermatite de contato alérgica — trata-se de uma reação de hipersensibilidade tipo IV de Gell e Coombs, também denominada hipersensibilidade tardia ou mediada por células. Didaticamente, pode ser dividida em duas fases:

Fase de Sensibilização ou Indução

Inicia-se quando moléculas de baixo peso, também chamadas haptenos, são aplicadas sobre a pele de um indivíduo geneticamente predisposto. O hapteno atravessa a camada córnea e se liga a uma proteína carreadora, transformando-se num antígeno. Esse complexo antigênico é capturado pela célula de Langerhans na epiderme, sendo processado e expresso na superfície, juntamente com complexo de histocompatibilidade (MHC) classe II. Após o contato com o antígeno, a célula de Langerhans sofre uma série de alterações morfológicas que facilita sua movimentação: diminui o número de protusões citoplasmáticas, torna-se arredondada e aumenta a expressão de moléculas de adesão.

Células presentes nos linfonodos regionais liberam fatores quimiotáticos para células de Langerhans: TNF-α, RANTES e MCP-1(vide Capítulo 1).

A célula de Langerhans migra para os linfonodos regionais, onde apresenta o antígeno aos linfócitos T CD4^{+}.

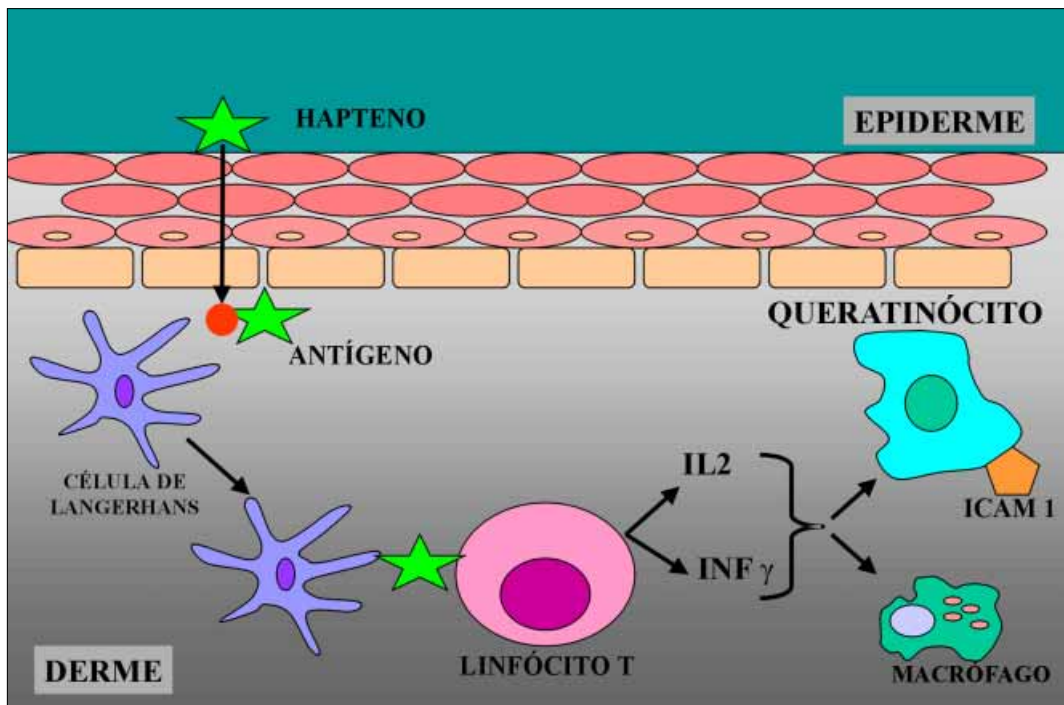



Fig. 17.1 — *Fisiopatologia da dermatite de contato.*

Fase de Elicitação

Após a interação com os linfócitos T CD4+, as células de Langerhans liberam IL-1, que estimula a produção de IL-2 e IFNγ. Estudos recentes mostram que a IL-1a inibe o desenvolvimento das células de Langerhans, enquanto a IL-1b promove o aumento de expressão de MHC classe II na superfície dessas células, estimulando sua migração.

A IL-2 promove proliferação de células T e estimula IFNγ, que ativa células T citotóxicas, células NK e macrófagos. Outras citocinas importantes na dermatite de contato são:

- TNF-α — além de estimular a migração das células de Langerhans para os linfonodos regionais, induz a expressão de ICAM-1, VCAM-1 e ELAM-1 nas células endoteliais, facilitando a chegada de outras células inflamatórias.
- GM-CSF — juntamente com TNF-α, estimula a diferenciação da *stem cell* em célula de Langerhans.
- IL-6 — age como co-fator para a proliferação de linfócitos T, além de estimular a hematopoiese, sintetizar proteínas de fase aguda e regular a diferenciação de linfócitos B.
- IL-12 — produzida por macrófagos, linfócitos B e queratinócitos, age sobre as células NK, induzindo secreção de IFN-γ, aumentando ainda mais a resposta T_H1 e diminuindo a resposta T_H2.

Todas essas mudanças culminam em espongiose na epiderme e infiltrado de células mononucleares na derme, que são característicos da dermatite de contato.

QUADRO CLÍNICO

A dermatite de contato geralmente é caracterizada por erupções eczematosas, que podem ser divididas em três estágios:

- Agudo — presença de vesículas e bolhas pruriginosas, sobrepondo-se a uma placa eritematosa.
- Subagudo — prurido e eritema menos intensos, vesículas e bolhas dificilmente visualizadas macroscopicamente.
- Crônico — vesículas rompidas, descamação, hiperpigmentação, liquenificação, com prurido mínimo.

Alguns fatores devem ser considerados nos pacientes com dermatite de contato, a saber:

a) condições da pele

- Regiões onde a pele é mais fina, como nas pálpebras, lobo da orelha, mucosas, são muito mais vulneráveis à dermatite de contato do que palma das mãos e plantas dos pés, onde a pele é mais espessa.
- Na raça negra, a penetração de haptenos é dificultada pela maior espessura da pele, em comparação com a raça branca.
- Devido à imaturidade da camada córnea, a pele dos recém-nascidos é relativamente mais permeável a agentes aplicados topicamente, se comparada à pele dos adultos.
- Umidade da pele (sudorese, contato excessivo com água), oclusão, pressão ou fricção da substância à pele, irritação (queimaduras, maceração ou inflamação), mudança de pH ácido para alcalino (uso de sabões e detergentes) facilitam a penetração de haptenos e irritantes.

b) período de latência (do contato às manifestações clínicas)

- Na dermatite de contato alérgica, são necessárias 24 a 48 horas para que se desenvolva uma reação. Nas exposições subseqüentes, este período diminui para 12 a 24 horas.
- Na dermatite de contato irritativa são suficientes minutos a horas para ocorrer reação.

c) concentração da substância

d) tempo de exposição — quanto maior o período, maior a chance do indivíduo se sensibilizar.

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da dermatite de contato tem base na anamnese detalhada, no aspecto clínico das lesões e sua localização. Sua confirmação é feita através do teste de contato (*patch test*) (vide Capítulo 3).

Principais Alérgenos de Acordo com a Localização das Lesões

- Couro cabeludo — tinturas, tônicos e loções, soluções permanentes, xampus, chapéu, touca de banho, grampos.
- Orelha e região retroauricular — perfumes, cosméticos usados no couro cabeludo, brincos, esmalte, armação de óculos, gotas auriculares, aparelhos auditivos.
- Face — esmalte, cosméticos, protetores solares, aeroalérgenos (*poison ivy*, ambrosia), materiais em suspensão no ar (pó de cimento, serragem, tintas, inseticidas), gotas nasais, medicações para acne, lâminas de barbear.
- Pálpebras e regiões perorbitárias — esmaltes, cosméticos, colírios, líquidos para limpar lentes, aros dos óculos.
- Lábios e região perioral — batons, esmaltes, instrumentos musicais, piteiras, pastas de dentes, soluções para gargarejos, anestesias dentárias, gotas nasais e nebulizações.

Fig. 17.2 — *Dermatite de contato por cremes despigmentantes contendo hidroquinona.*

Fig. 17.3 — *Dermatite de contato por borracha.*

- Pescoço — esmalte, perfumes, protetores solares, gravatas, golas de camisas, colares, aeroalérgenos, loções de barbear, casacos de pele ou lã, materiais em suspensão.
- Tronco — medicamentos tópicos, protetores solares, roupas (elásticos, náilon), plantas (*poison ivy*), cintos de metal.
- Axilas — desodorantes, perfumes, talcos, roupas, cremes depilatórios, lâminas de barbear.
- Mãos e braços — sabões e detergentes, alimentos, plantas, materiais usados na profissão (tintas, cimentos, gasolina, luvas, medicamentos), metais (anéis, moedas), tinta de jornal, canetas.
- Genitais — preservativos (borracha), plantas (transferidos pelas mãos), medicamentos tópicos, amaciantes de roupas.
- Região anal — medicamentos para hemorróidas, papel higiênico, sabões, amaciantes de roupa.
- Membros inferiores — medicamentos tópicos, roupas (meias de náilon), cremes depilatórios, objetos deixados nos bolsos (moedas, isqueiros).
- Pés — calçados, cimento, borracha, medicamentos tópicos, talcos.

Fig. 17.4 — *Dermatite de contato a desodorante.*

TESTE DE CONTATO (*PATCH TEST*)

Consiste na aplicação de substâncias em pele normal, não pilosa, preferencialmente na parte posterior do tronco, e eventualmente, face externa do braço. Várias técnicas podem ser empregadas, sendo a mais freqüente, a utilização de pequenos retângulos de esparadrapo, centralizados por um pequeno quadrado de papel absorvente, no qual são aplicadas as substâncias a serem testadas. Atualmente, prefere-se o uso do método de *Finn Chamber*, que consiste na utilização de contensores especiais (discos de alumínio), onde são colocadas as substâncias, antes de serem aplicadas na pele.

Fig. 17.5 — *Dermatite de contato a colar de metal (sulfato de níquel).*

A leitura do teste é feita em 48, 72 e 96 horas, e o resultado expresso em cruzes, conforme o esquema:

- Eritema +
- Eritema e pápulas ++
- Eritema, pápulas e vesículas +++
- Eritema, edema, vesículas confluentes com exsudação ++++

Nos casos em que ocorre fotossensibilização, faz-se necessária a realização do *photopatch test*. Consiste na aplicação do teste na porção superior do braço, e do teste controle nas costas (primeiro dia). No terceiro dia, os testes são retirados e o braço fica exposto à luz solar por, no mínimo, dez minutos. A leitura é feita um dia após a exposição solar. Um resultado positivo no *photopatch*, acompanhado por resultado negativo no teste controle, é considerado fotoalergia.

Muitas vezes, a interpretação dos resultados é dificultada no momento da leitura do teste, podendo ocorrer resultados falso-positivos e falso-negativos.

Causas de resultados falso-negativos:

- Baixa concentração da substância testada.
- Falta de umidade e fricção no local de aplicação do teste, presentes no local da dermatite.
- Algumas substâncias apresentam reação mais tardia (96 horas).
- Uso de veículo inadequado para testar a substância.
- Leitura com menos de 48 horas.
- Substância fotossensibilizante, sendo necessária luz ultravioleta para ocorrer sensibilização.
- Aplicação de corticóide tópico potente por tempo prolongado, no local de aplicação do teste.

Causas de resultados falso-positivos:

- Uso de irritante primário.
- Elemento testado fica concentrado na periferia do teste, levando à reação positiva apenas às margens do mesmo.
- A substância testada é um metal (níquel ou cobalto) desencadeando reações pustulosas.
- Síndrome da pele excitada (*angry back skin*): é descrita quando o resultado dos testes de contato é positivo para várias substâncias de classes diferentes. Alguns fatores facilitam o desenvolvimento dessa síndrome: dermatite eczematosa preexistente; teste epicutâneo fortemente positivo próximo a testes fracamente positivos; a interação entre reação inflamatória alérgica e por irritante primário. Uma vez constatada a síndrome da pele excitada, as substâncias positivas devem ser retestadas isoladamente.

Substâncias Usualmente Utilizadas no Teste de Contato

- Antraquinona
- Bálsamo-do-peru
- Benzocaína
- Butil-fenol-terciário
- Carbamix
- Cloreto de cobalto
- Colofônio
- Bicromato de potássio
- Etilenodiamina
- Irgasan
- Formaldeído
- Hidroquinona
- Kathon-CG
- Lanolina
- Mercaptobenzotiazol (MBT-mix)
- Neomicina
- Nitrofurazona
- Parabeno
- Parafenilenodiamina
- Perfume-mix
- PPD-mix
- Prometazina
- Propilenoglicol
- Quaternium
- Quinolona
- Epóxi-resina
- Sulfato de níquel

- Terebintina
- Timerosol
- Tiuram-mix

Essas substâncias podem ser agrupadas de modo a facilitar a memorização de suas principais propriedades:

- Borracha
  — Carba-mix
  — Mercaptobenzotiazol
  — PPD-mix
  — Tiuram-mix
- Medicamentos
  — Benzocaína
  — Neomicina
  — Nitrofurazona
  — Prometazina
  — Quinolina
  — Timerosol
- Cosméticos
  — Ácido paraaminobenzóico ou PABA (fotoprotetor)
  — Bálsamo do peru (xampus e loções capilares, sabões)
  — Etilenodiamina
  — Formaldeído
  — Irgasan (desodorantes, antissépticos)
  — Kathon-CG
  — Lanolina (xampus, sabões, cremes de beleza)
  — Parabeno (conservante)
  — Parafenilenodiamina (tintura de cabelo)
  — Perfume-mix (perfumes)
  — Propilenoglicol (conservante)
  — Quaternium (conservante)
  — Tolueno sulfonamida resina (esmalte de unha)
- Metais
  — Bicromato de potássio
  — Bicloreto de mercúrio
  — Cloreto de cobalto
  — Sulfato de níquel
- Resinas
  — Butil-fenol-terciário
  — Colofônio
  — Resina epóxi
- Plantas
  — anacardiáceas, do gênero *Rhus* (*poison ivy*) e *Lithrae* (aroeira)
  — liliáceas (alho, cebola)
  — limão e frutas cítricas

TRATAMENTO

Após a identificação da substância responsável pelo quadro de dermatite de contato, o paciente deve ser cuidadosamente instruído quanto às medidas a serem tomadas para evitá-la ou substituí-la. Nesse sentido, luvas e cremes de barreira vêm sendo usados como forma de proteção da pele, embora o uso dos cremes seja ainda, controverso. O tratamento das lesões depende da fase da reação eczematosa:

- Fase aguda

a) coricosteróides sistêmicos por via oral podem ser usados nos casos graves, sendo a prednisona a droga de escolha.

b) anti-histamínicos sistêmicos aliviam o prurido, mas não suprimem a hipersensibilidade tardia da dermatite de contato.

c) corticosteróides tópicos devem ser usados, e a potência da droga escolhida, depende da localização das lesões e da intensidade do quadro. Na face e mucosas é usada a hidrocortisona, enquanto que nas outras partes do corpo corticosteróides mais potentes podem ser empregados, como a betametasona.

- Fase subaguda e crônica — nessas fases, os tratamentos sistêmicos geralmente são desnecessários, sendo os cuidados locais mais importantes. Além dos corticosteróides tópicos, a lubrificação da pele é importante. Anti-histamínicos e anestésicos tópicos são contra-indicados.

Vários estudos têm procurado novas alternativas para o tratamento da dermatite de contato, através do uso de pentoxifilina (redução de TNFα), dissulfiram (quelante do níquel), anti-leucotrienos e dessensibilização ao níquel. Os resultados permanecem duvidosos.

BIBLIOGRAFIA

1. Abifadel R, Mortureux P, Perromat M, Ducombs G, Taieb A. Contact sensitivity to flavourings and perfums in atopic dermatitis. Contact Dermatitis 27:43-46, 1992.
2. Azulay RD, Azulay DR: Eczemas de contato. In: Azulay RD, Azulay DR, editors: Dermatologia, pp. 77-87, 1997.
3. Azulay RD, Azulay DR: Fotodermatoses. In: Azulay RD, Azulay DR, editors: Dermatologia, pp. 403-416, 1997.
4. Ballmer Weber BK, Braathen LR, Brand CU. sICAM-1, sE-selectin and sVCAM-1 are constitutively present in human skin lymph and increased in allergic contact dermatitis. Arch Dermatol Res, 289(5):251-5, 1997.
5. Beltrani VS, Beltrani VP. Contact Dermatitis. Annals of Allergy, Asthma and Immunology, 78: 160-175, 1997.
6. Berardesca E, Maibach H. Racial differences in skin pathophysiology. J Am Acad Dermatol, 34:4, 667-72, 1996.
7. Cetta F, Lambert GH, Ros SP. Newborn Chemical Exposure from Over-the-Counter Skin Care Products. Clinical Pediatrics, 30(5):286-289, 1991
8. Duarte I. Síndrome da pele excitada: revisão de literatura. An Bras Dermatol, Rio de Janeiro, 70(2): 153-162, 1995.
9. Fisher A. Nickel Dermatitis in Children. Cutis, 47:19-21, 1991.
10. Habif TP. Contact Dermatitis and Patch Testing. In: Habif TP, editor: Clinical Dermatology, 81-99, 1996.
11. Howie SE, Aldridge RD, Mc Vittie E, Forsey RJ, Sands C, Hunter JA. Epidermal keratinocyte production of interferon-gamma immunoreactive protein and mRNA is na early event in allergic contact dermatitis. J Inves Dermatol, 106:6, 1218-23, 1996.
12. Lammintausta K, Kalimo K, Fagerlund VL. Patch test reactios in atopic patients. Contact Dermatitis, 26:234-240, 1992.

13. Maibach HI, Dannaker CJ, Lathi Arto. Contact Skin Allergy. In: Middleton E, Reed CE, Ellis EF, Adkinson NF, Yunginger JW, Busse WW, editors: Allergy Principles and Practice, 2:1605-1647, 1993.
14. Manzini BM, Ferdani G, Simonetti V, Donini M, Seidenari S. Contact sensibilization in children. Pediatr Dermatol, 15(1):12-7, 1998.
15. Mitchell J, Maibach HI. Managing the excited skin syndrome: patch testing hyperirritable skin. Contact Dermatitis, 37(5):193-9, 1997.
16. Morris DL. Intradermal testing and sublingual desensitization for nickel. Cutis, 6(3):129-32, 1998.
17. Pires MC. Eczemas. In: Sittart JAS, Pires MC, editors: Dermatologia para o clínico, pp. 9-29, 1997.
18. Slavin RG. Contact Dermatitis. In: Patterson R, Grammer LC, Greenberger PA, editors: Allergic Diseases, pp. 413-424, 1997.
19. Tietz W, Allemand Y, Borges E, von Laer D, Hallmann R, Vestweber D, Hamman A. CD4+ T cells migrate into skin only if they express ligands for E- and P-selectin. J Immunol, 161(2):963-970, 1998.
20. Wahbi A, Marcusson JA, Sundqvist KG. Expression of adhesion molecules and their ligands in contact allergy. Exp Dermatol, 5(1):12-9, 1996.
21. Yamazaki S, Yokoseki H, Satoh T, Katayama I, Nishioka K. TNF-alpha, RANTES, and MCP-1 are major chemoattractants of murine Langerhans cells to the regional lymph nodes. Exp Dermatol, 1:35-41, 1998.

CAPÍTULO 18

Alergia a Veneno de Insetos Himenópteros

Fábio Fernandes Morato Castro
Izabella Cordeiro Freire Saad Rached

INTRODUÇÃO

A ordem himenóptera, constituída por abelhas, formigas e vespas, tem despertado cada vez mais a atenção dos médicos por provocar importantes reações imunológicas no homem decorrentes de suas ferroadas.

As abelhas domésticas no Brasil compreendem uma mistura de abelhas européias (*Apis mellifera sp*) com as abelhas africanas (*Apis mellifera scutellata sp*), introduzidas em 1956 e de comportamento mais hostil. Suas ferroadas geralmente não se infectam devido ao poder bacteriostático do veneno de abelha.

As formigas são insetos muito difíceis de erradicar e as espécies *Solenoposis richteri* e *Solenoposis invicta* constituem verdadeiras pragas para a agricultura, sendo esta última originada da região Centro-Oeste do Brasil e a espécie mais agressiva.

As vespas da espécie *Polistes sp*, predadoras de artropódes, são encontradas em toda parte e são menos agressivas. Por outro lado, as vespas européias (*Vespula sp*), que predominam no hemisfério norte, são extremamente hostis e suas ferroadas, invariavelmente, estão associadas a infecções secundárias, já que são predadoras de produtos em decomposição.

No Brasil, infelizmente, poucos centros de pesquisa estudam reações alérgicas a esses insetos, não havendo ainda estudos epidemiológicos nesta área. A mortalidade por reações agudas causadas por ferroadas desses insetos varia de 0,09 a 0,45 morte por milhão de habitantes. Esta grande variabilidade encontrada na literatura mundial, deve-se principalmente às características de cada região, ao número de espécies de insetos e aos problemas de processamento de dados estatísticos. Certamente esses números são subestimados. No Brasil, um país com características continentais, basicamente rural, um dos maiores produtores de mel do Mundo e que possui mais de 400 espécies de vespas neotropicais, as reações por venenos de insetos certamente ocorrem com uma freqüência muito grande.

COMPOSIÇÃO DOS VENENOS

Os venenos de *Hymenoptera* sociais são formados por um amplo espectro de proteínas, peptídeos e animais biogênicas, como a histamina, 5-hidroxitriptamina, acetilcolina, dopamina e noradrenalina, que apresentam as mais variadas atividades farmacológicas, muitas destas já reconhecidas como importantes alérgenos (Tabela 18.1). Além de enzimas como a fosfolipase, a

hialuronidase e a fosfatase, que possuem importantes funções na difusão do veneno e na lise celular, os venenos contêm peptídeos ativos com ações farmacológicas bastante definidas. A melitina (PM 2848), que em algumas espécies é responsável por cerca de 50% da proteína total do veneno, possui uma potente ação destrutiva de membranas biológicas. A apamina (PM 2000), um peptídeo neurotóxico, e o peptídeo degranulador de mastócitos (PM 2593), responsável pela indução da liberação de mediadores químicos importantes no processo inflamatório, também estão presentes nos venenos de abelhas. Semelhante a este último, encontram-se, nos venenos de vespas, os mastoparanos (PM 1495), importantes degranuladores de mastócitos.

As formigas, por sua vez, apresentam uma diversidade enorme de venenos, desde soluções simples, com poucos componentes, até misturas protéicas complexas. Além das enzimas comuns a outros grupos de *Hymenoptera*, as formigas podem apresentar em seus venenos algumas substâncias ácidas com potente ação citotóxica.

Existe pouca semelhança antigênica entre os venenos de insetos das diferentes famílias. No entanto, as hialuronidases encontradas nas vespas e abelhas podem apresentar reação cruzada, podendo ser evidenciados testes cutâneos positivos para o veneno de vespas e abelhas em alguns indivíduos, devido à alergenicidade cruzada entre estes venenos.

Entre as espécies de vespas, porém, são observadas fortes reações cruzadas, sendo raros indivíduos que reagem a apenas uma espécie de vespa. Do mesmo modo, há uma grande reação cruzada entre os venenos das formigas *Solenoposis richteri* e *Solenoposis invicta*.

Por essa riqueza de substâncias com atividades farmacológicas importantes, esses venenos têm sido alvos de estudos nos mais variados campos de pesquisas.

Tabela 18.1
Principais Componentes dos Venenos de *Hymenoptera*

Abelhas	*Vespas*	*Formigas*
Fosfolipase A_2	Fosfolipase A_1	Fosfolipase
Hialuronidase	Hialuronidase	Hialuronidase
Fosfatase ácida	Fosfatase ácida	Fosfatase ácida
Melitina	Mastoparanos	Alcalóides
Apamina	Cininas	Antígeno-5 *like*
Peptídeo MCD	Pept. Quimiotáticos	
Cardioprep	Antígeno-5	

Fonte: Manzoli EC e cols., 1998; Palma MS, 1992.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

De uma forma bastante romântica vários autores têm relatado que a mais antiga descrição de uma reação alérgica fatal ao veneno de insetos foi encontrada em inscrições de uma parede do túmulo do rei Menes do Egito no ano 2621 a.C.

Estudos retrospectivos têm sugerido que a prevalência de reações alérgicas em população não atópica a ferroadas de *Hymenoptera* é de cerca de 0,4% a 4%. Atingem qualquer idade, mas são mais freqüentes em adultos jovens e ocorrem mais em homens que em mulheres (2:1), provavelmente traduzindo um maior contato destes com os insetos. Vários estudos têm relatado que cerca de 30% dos pacientes com alergia a veneno de insetos possuem história de atopia.

Hoje, podemos classificar didaticamente as manifestações clínicas por mecanismos de hipersensibilidade, de aparecimento imediato, mediadas por IgE; reações tardias de hipersensibilidade mediadas por anticorpos, do tipo citotóxica e por imunocomplexos; reações pseudo-alérgicas; reações tóxicas e secundárias a uma doença de base (Tabela 18.2).

Tabela 18.2
Manifestações Clínicas — Mecanismos

• Hipersensibilidade	imediata (IgE) citotóxica imunocomplexos
• Pseudo-alérgica	ação direta nos mastócitos
• tóxica	local sistêmica
• secundária	doença de base

As manifestações clínicas alérgicas imediatas incluem as reações locais extensas e as reações sistêmicas, sendo descrita a presença de anticorpos IgE e IgG específicos nos pacientes acometidos.

As reações locais extensas são caracterizadas por processo inflamatório intenso, contíguo ao sítio da ferroada do inseto, que podem persistir por 48 horas ou mais, chegando até a uma semana. Infecção secundária não é incomum. Reações graves podem ocorrer quando a inoculação do veneno for próxima à laringe ou traquéia, levando a distúrbios respiratórios e no nível dos olhos ou no próprio globo ocular podem causar atrofia da íris, abscessos no cristalino, perfuração ocular, glaucoma e alterações de refração.

As reações sistêmicas (anafiláticas) podem ser subdivididas em quatro graus, segundo a intensidade dos sintomas:

- Grau I — urticária, prurido, ansiedade, mal-estar.
- Grau II — um dos sintomas anteriores mais dois ou mais dos seguintes: broncoconstrição leve, náuseas, vômitos, dor abdominal, diarréia e angioedema (este último também considerado grau II quando aparece isoladamente).
- Grau III — um dos anteriores mais dois ou mais dos seguintes: dispnéia, sibilos, estridor (esses três já são considerados grau III quando aparecem isoladamente), disfagia, disartria, rouquidão, fraqueza, confusão mental e sensação de morte eminente.
- Grau IV — um dos anteriores mais dois ou mais dos seguintes: queda de pressão arterial, colapso, perda de consciência, incontinência urinária e cianose.

Por fim, nós temos as reações tardias de hipersensibilidade mediada por anticorpos do tipo citotóxica e por imunocomplexos, que são pouco freqüentes, talvez por falhas no diagnóstico etiológico, pois é extremamente difícil a correlação causa-efeito. Em geral podem se manifestar de diversas formas como distúrbios renais, encefalopatias, neurites, miocardites, vasculites, anemias hemolíticas e pela doença do soro.

As reações pseudo-alérgicas também são reações sistêmicas, porém provocadas por uma ou mais ferroadas de insetos, em indivíduos com mastocitose e que apresentam testes cutâneos e RAST negativos para o veneno de inseto pelo qual foi ferroado.

As reações tóxicas podem ser locais ou sistêmicas. As reações locais são conhecidas por todos que já tiveram o infortúnio de serem ferroados por estes insetos. São caracterizadas, na maioria das vezes, por dor localizada de moderada intensidade, curta duração, acompanhada de edema local, prurido e calor, e que desaparecem espontaneamente após algumas horas. Por outro lado, as reações tóxicas sistêmicas ocorrem quando o indivíduo é atacado por um número grande de insetos, após a inoculação de uma quantidade substancial de veneno. Os sintomas são geralmente gastrointestinais, com vômitos, diarréia e dores abdominais, podendo ser acompanhados por cefaléia, febre, espasmos musculares e, ocasionalmente, convulsões. Morte não é incomum, estando associada com maior freqüência a um predomínio de ferroadas nas regiões superiores do corpo (face e região cervical) ou quando são em um número maior do que 300 ferroadas no indivíduo adulto.

Podem ocorrer ainda manifestações clínicas diversas, secundárias a uma doença de base, provocada pela ação direta e indireta do veneno, como por exemplo um infarto agudo do miocárdio, em pacientes com doença coronariana.

FISIOPATOLOGIA

Quanto aos mecanismos fisiopatológicos envolvidos nas reações aos venenos de *Hymenoptera* temos os não imunológicos conseqüentes às ações farmacológicas específicas das toxinas dos venenos. Em alguns casos envolvendo a ativação do sistema complemento com a produção de anafilotoxinas C3a, C4a e C5a, assim como outros subprodutos biologicamente ativos. Também pode ocorrer a ativação direta dos mastócitos com conseqüente degranulação de seus mediadores químicos. Nas reações imunológicas podem estar envolvidos os mecanismos de hipersensibilidade do tipo I, também denominado reação de hipersensibilidade imediata, do tipo II ou citotóxica e o do tipo III ou reação de hipersensibilidade por imunocomplexos (classificação de Gell e Coombs). Em apicultores, vários estudos têm demonstrado aumento dos níveis séricos de IgG específica aos venenos, conferindo proteção a esses indivíduos. Com a utilização cada vez maior de medicamentos por uso tópico com venenos de abelhas logo observaremos reações do tipo IV (hipersensibilidade tardia), traduzida clinicamente por dermatite de contato a estes componentes.

EXTRAÇÃO E PADRONIZAÇÃO DOS VENENOS

Antes de entrarmos no diagnóstico e tratamento das reações alérgicas por venenos de *Hymenoptera*, faz-se necessário que se conheçam as técnicas de extração desses venenos, utilizados para a preparação de produtos para diagnóstico e terapêutica das reações alérgicas a abelhas, vespas e formigas.

Basicamente dois métodos são utilizados: a estimulação por choques intermitentes (abelhas) e a dissecção da bolsa de veneno (vespas e formigas). Com o primeiro, consegue-se grandes quantidades de venenos, sem que os insetos morram. O segundo método, no entanto, é extremamente trabalhoso, e há necessidade de grandes quantidades de insetos para que se obtenha uma pequena quantidade de veneno, tornando-o pouco acessível. Para a purificação e padronização desses materiais são utilizados métodos como cromatografia, imunoeletroforese, *western blot* e outros, técnicas realizadas por poucos laboratórios de pesquisa. Para o alergista, estes fatos são de extrema importância e precisam ser analisados com muito cuidado, pois deve-se utilizar critérios bastante rigorosos na avaliação da eficácia dos produtos utilizados comercialmente em nosso meio.

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico das reações alérgicas aos venenos de *Hymenoptera* é feito basicamente através da história clínica, do teste cutâneo e da pesquisa de IgE específica ao veneno. Curiosa-

mente, na maioria das vezes, os pacientes alérgicos procuram o médico especialista muito tempo depois de terem apresentado o quadro alérgico agudo, o que dificulta a identificação do agente agressor. Outro ponto bastante característico é a generalização do termo "abelha" também para o grupo das vespas, impossibilitando ainda mais o diagnóstico entomológico. Algumas vezes o indivíduo consegue identificar o inseto, especialmente quando se trata de abelha do mel ou das formigas. Seria ideal a captura do inseto e do ferrão, para uma posterior identificação em centros especializados, como é o caso do Centro de Estudos de Insetos Sociais da UNESP de Rio Claro, São Paulo. É necessário ainda diferenciar um processo alérgico de um processo tóxico e avaliar o risco de uma próxima ferroada. Todos esse pontos são de fundamental importância para o estabelecimento de um tratamento seguro para o paciente alérgico.

Os testes cutâneos devem ser realizados com extratos bem padronizados e provenientes do veneno do próprio inseto. Esses extratos, na grande maioria das vezes, são provenientes de outros países e, em muitas ocasiões, como é o caso das vespas, totalmente inadequados para nossa utilização. Recentes estudos do Departamento de Biologia do Instituto de Biociências de Rio Claro (UNESP) em cooperação com o Serviço de Alergia e Imunologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo vêm desenvolvendo estudos com vespas e abelhas brasileiras no sentido de solucionar em parte esse problema.

Os testes devem ser realizados por duas técnicas: *prick test* e intradérmico, com diluições crescentes do extrato variando de 0,01mg/ml a 10,0mg/ml. Deve-se determinar o chamado *end point*, que seria a mais baixa concentração capaz de ocasionar um teste positivo. A partir do *end point*, podemos estabelecer a concentração a ser utilizada para a imunoterapia. O valor estabelecido como *end point* pela técnica de *prick test* deverá ser diluído a dez vezes para a técnica intradérmica e 1.000 vezes para imunoterapia. O teste deve ser realizado sempre com controles positivo (histamina) e negativo (diluente), iniciando-se sempre pela técnica do *prick test*. Resultados falso-positivos podem ser observados em altas concentrações de veneno, mais especificamente entre 100 e 1.000mg/ml e deverão ser interpretados com cautela, considerando-se o tipo de manifestação clínica apresentada, já que o teste positivo indica apenas sensibilização prévia e é incapaz de predizer se haverá reação numa nova exposição, nem o tipo desta reação.

Falsos-negativos acontecem na vigência de anti-histamínicos, ou quando o teste é executado no chamado período refratário, que compreende aproximadamente duas semanas após o momento da ferroada. Vale a pena ressaltar que os testes cutâneos são de alto risco e devem ser executados em locais apropriados, com material de urgência à mão e por médico experiente.

Para a pesquisa de IgE específica podem ser utilizados radioimunoensaios ou métodos imunoenzimáticos, já disponíveis em nosso meio. São métodos de fácil execução, mas bastante dispendiosos. Por outro lado, são de fundamental importância, por serem desprovidos de qualquer risco para o paciente. Vale a pena ressaltar que os materiais importados nem sempre são adequados às nossas necessidades. É um teste específico, com sensibilidade semelhante à dos testes cutâneos, mas pode sofrer influência de altos níveis de IgG específica, negativando o teste. Cerca de 10% a 15% dos pacientes com testes positivos podem apresentar pesquisa de IgE específica negativa ou baixa.

Outros métodos podem ser utilizados para a avaliação dos pacientes alérgicos a venenos de abelhas como a liberação de histamina, teste de degranulação de basófilos, pesquisa de IgG ou subclasses de IgG específicas e até provocação. São métodos mais utilizados em pesquisa, sendo de pouco valor prático.

TRATAMENTO

O tratamento dessas alergias pode ser abordado de três formas diferentes: o profilático, o tratamento de emergência e a imunoterapia específica. A profilaxia das reações alérgicas pode

ser feita tomando-se algumas precauções simples, como evitar locais em que existam concentrações desses insetos, evitar o uso de perfumes fortes, evitar andar com os pés descalços próximos a piscinas ou em jardins, utilizar botas em zonas rurais, e ainda, no caso de pacientes sensíveis, orientação para reconhecer e tratar os quadros de anafilaxia, carregando sempre materiais de emergência como adrenalina (EPI-PEN®, ANA-KIT®, ANAPEN®) e/ou anti-histamínicos. O tratamento medicamentoso de urgência deve sempre seguir a seguinte ordem; adrenalina por via subcutânea; anti-histamínico injetável e, por fim, corticosteróides por via parenteral.

A imunoterapia específica tem se mostrado muito eficiente no tratamento das reações alérgicas aos venenos de himenóptera, com uma eficácia variando entre 70% a 100% dos tratamentos. Esta variação ocorre devido ao tipo de reação, à idade dos pacientes e ao tipo de extrato alergênico utilizado.

A indicação de imunoterapia específica com veneno de insetos exige não apenas testes cutâneos imediatos positivos, mas guarda relações com outras variáveis, como natureza da reação apresentada, probabilidade do indivíduo sofrer novas exposições e idade do paciente (Tabela 18.3). Menores de 16 anos que tiveram exclusivamente manifestações cutâneas têm apenas um risco de 9% de apresentar reações sistêmicas graves, se sofrerem novas ferroadas, enquanto adultos que tiveram reações com risco de vida, apresentam uma chance entre 50-60% de apresentar manifestações graves, se expostos. No entanto, cada caso deve ser analisado separadamente, levando-se em consideração, não somente indicações médicas, mas também condições financeiras e características individuais de cada paciente e seus familiares.

Tabela 18.3
Indicações de Imunoterapia com Veneno de Insetos

	Tipo de Reação	*Testes Cutâneos/RAST*	*Imunoterapia*
• Crianças	R. sistêmica cutânea	Positivo	Não
• Adultos	R. sistêmica cutânea	Positivo	Sim
• Criança ou Adulto	R. com risco de vida R. local extensa	Positivo Positivo ou Negativo	Sim Não

Fonte: Schuvanz e cols., 1998.

Três técnicas podem ser utilizadas na imunoterapia específica: a rápida, semi-rápida e a convencional. O tratamento rápido é realizado com até quatro injeções diárias do alérgeno no período de indução e, durante a manutenção, as aplicações devem ser feitas a cada quatro a cinco dias. Este método é escolhido para pessoas que apresentaram reações alérgicas sistêmicas e com alto grau de exposição aos insetos. Neste método utiliza-se extrato alergênico aquoso e deve ser realizado com o paciente internado, pois existe um alto risco de vida. Na forma semi-rápida faz-se três a quatro injeções por visita, um vez por semana e em cerca de dois meses inicia-se o período de manutenção. O extrato utilizado deve ser aquoso e o risco também é bastante grande. O tratamento convencional consiste de uma injeção por semana até terminar o período de manutenção e depois pode-se estender o intervalo das aplicações, podendo-se utilizar tanto extrato aquoso quanto extrato de depósito. Para as três técnicas são utilizadas concentrações de veneno variando de 0,01 a 100mg/ml. Assim como nos testes cutâneos, as reações são de alto risco e devem ser realizadas por médico especialista com muita experiência na área.

A grande maioria dos autores indica que o tratamento com imunoterapia específica pode ser interrompido após um período de três a cinco anos, independentemente dos resultados dos testes cutâneos e IgE específica, sendo sugerido um período maior, em torno de cinco anos, em pacien-

tes que tiveram reações anafiláticas graves, que apresentaram reações sistêmicas com a imunoterapia e naqueles alérgicos ao veneno de abelha. Alguns autores usam como critério de interrupção da imunoterapia o aumento dos níveis séricos de IgG específica final em relação ao inicial, isto é, quando o paciente atingir valores cerca de 100 vezes maiores do que os valores iniciais já está apto para a interrupção da imunoterapia. Outros preferem acompanhar a IgE específica até níveis indetectáveis ou a negativação dos testes cutâneos, que muitas vezes demoram vários anos.

Porém, da mesma forma que a indicação de imunoterapia com veneno de insetos envolve fatores médicos e inerentes ao indivíduo, a sua interrupção segue os mesmos princípios.

BIBLIOGRAFIA

1. Castro FFM et al. Biochemical propreties and study of antigenic cross-reactivity between Africanized honey bee and wasp venom. J Investig Allergol Clin Immunol, 4(1):37-41, 1994.
2. Castro FFM, Alario MC, Antila MA, Zuppi LJ, Croce J. Aspectos clínicos e mecanismos fisiopatológicos da hipersensibilidade ao veneno de Hymenoptera. Rev Bras Alergia Imunopatol 15(1):35-6, 1992.
3. Evans III R & Summers RJ. Clinical aspects of Hymenoptera sensitivity. IN: Levine MI and Lockey RF Monograph on Insect Allergy, p. 23, 1986.
4. Frazier CA. The hazards of Hymenoptera. Am Fam Physician 15(4):91-6, 1977.
5. Glaspole I, Douglass J, Czarny D, O'Hehir R. Stinging insect allergies: assessing and managing. Aust Fam Physician 26(12):1395-99, 1997.
6. Golden DBK, Kwiterovich KA, Kagei-Sobotka A et al. Discontinuing venom immunotherapy: outcome after five years. J Allergy Clin Immunol 97:579-587, 1996.
7. Hoffman DR, Wood CL. Allergens in Hymenoptera venom XI. Isolation of protein allergens from *Vespula maculifrons* (yellow jacket). J Allergy Clin Immunol 74:93-103, 1984.
8. Hunt KJ, Valentine MD, Sobotka AK, et al. A controlled trial of immunotherapy in insect hypersensitivity. N Engl J Med 299:157-161, 1978.
9. James FK, Pence HL, Driggers DP, et al. Imported fire ant hypersensitivity: studies of human reactions to fire ant venom. J Allergy Clin Immunol 58:110-120, 1976.
10. Keating MU, Kagey-Sobotka A, Hamilton RG, Yunginger JW. Clinical and immunologic follow-up of pacients who stop venom immunotherapy. J Allergy Clin Immunol 88:339-48, 1991.
11. Lazoglu AH, Biglioli LR, Taff ML, Rsenbluth M, Macris NR. Serum sickness reaction following multiple insect stings. Ann Allergy Asthma Immunol 75(6 pt 1):522-4, 1995.
12. Light WC, Reisman RE, Schimizu M, Arbesman CE. Clinical application of measurements of serum levels of bee venom especific IgE and IgG. J Allergy Clin Immunol 59:247-53, 1977.
13. Manso EC, Morato-Castro FF, Yee CJ, Croce M, Palma MS, Croce j. Honeybee venom specific IgG subclass antibodies in Brazilian beeKeepers and in patients allegic to bee stings. Invest Allergol Clin Immunol 8(1):46-51, 1998.
14. Palma MS. Venenos de Hymenoptera Sociais: coleta, composição, bioquímica e farmacologia. Rev Bras Alergia Imunopatol 15(4):126-128, 1992.
15. Schumacher MJ, Egen NB. Significance of Africanized bees for public health: a review. Arch Intern Med 155:2038-43, 1995.
16. Schwanz RS, Damasceno MAS, Guerra CV, Castro FFM. Reação anafilactóide por veneno de abelha. Rev Bras Alergia Imunopatol 21(2):57-9, 1998.
17. Stafford CT. Hypersensitivity to fire ant venom. Ann Allergy Asthma Immunol, 77:87-9, 1996.
18. Valentine MD, Schuberth K, Kagey-Sobotka A et al. The value of immunotherapy with venom in children with allergy to insects. N Engl J Med 323:161-3, 1990.
19. Yunginger JW. History of Hymenoptera Allergy. In: Levine MI, Lockey RF, eds. Monograph on Insect. Dave Lambert, Pittsburgh; 1995.

SEÇÃO 4

Outras Manifestações Alérgicas

CAPÍTULO 19

Conjuntivite Alérgica

Luís Carlos F. de Sá
Samir J. Bechara

CONCEITO

Denomina-se conjuntivite alérgica, o processo inflamatório da conjuntiva mediado por um mecanismo primariamente imunológico. Anatomicamente podemos classificar a conjuntiva em conjuntiva bulbar, sendo a que reveste externamente a superfície anterior do globo ocular, e conjuntiva tarsal, a que reveste a superfície interna das pálpebras. Nas conjuntivites é freqüente o acometimento tanto da conjuntiva bulbar como da conjuntiva tarsal, embora possa haver uma assimetria entre o comprometimento de ambas. A córnea e o limbo também podem ser afetados em associação com a conjuntivite e nestes casos denominamos o processo de cerato-conjuntivite.

As conjuntivites podem ser classificadas de acordo com a sua etiologia, sendo as mais freqüentes a infecciosa (viral, bacteriana) e a alérgica.

EPIDEMIOLOGIA

Estima-se que 10-30% da população geral apresentam sintomas alérgicos, e, destes, aproximadamente um terço com sintomas oculares. A maior parte dos pacientes com queixas oculares apresenta sintomas leves, geralmente com boa tolerância dos sintomas e uso de colírios simples. Entretanto, existem formas de alergia ocular que podem causar sintomatologia grave, com risco de evoluir com complicações sérias e irreversíveis, incluindo perda visual.

FISIOPATOLOGIA

A conjuntivite alérgica tem como mecanismo fisiopatológico mais conhecido uma reação anafilática, do tipo I, segundo a classificação de Coombs.

Nos indivíduos predispostos, os antígenos ou alérgenos entram em contato com a conjuntiva e/ou mucosa nasal desencadeando a resposta tipo I. Os mastócitos e basófilos, possuindo uma grande afinidade pela porção Fc da imunoglobulina do tipo E (IgE), apresentam sua superfície revestida desta imunoglobulina. Quando o alérgeno se liga à IgE da superfície dos basófilos e mastócitos, existe uma alteração da permeabilidade de membrana, resultando no influxo de cálcio e conseqüente degranulação destas células, com liberação de mediadores químicos.

Os principais mediadores químicos liberados são a histamina, proteoglicans (heparina) e proteases (triptase). O fator quimiotático de eosinófilo (ECF-A), responsável pelo influxo de eosinófilos, também é liberado pelos mastócitos. O influxo de cálcio também ativa a enzima fosfolipase A2 que libera ácido araquidônico, resultando na formação de prostaglandinas e leucotrienos. A ativação das plaquetas é produzida por fosfolipídios modificados. Outros mediadores como as cininas, as prostaciclinas e o tromboxane também estão envolvidos nesta complexa resposta alérgica e, em associação com os outros mediadores, produzem os principais sinais e sintomas oculares como edema palpebral, hiperemia e quemose conjuntival, produção de muco e prurido.

Algumas reações alérgicas incluem uma fase mais tardia, relacionada com a hipersensibilidade do tipo IV. Estas reações ocorrem posteriormente à fase inicial, que pode se manter, ou decorrem de picos da resposta inicial mais discretos, geralmente de quatro a 11 horas após a exposição do antígeno. A razão desta fase mais tardia não é bem conhecida, mas pode estar relacionada com um caráter mais crônico de processos, como a conjuntivite primaveril.

O fator genético não pode ser esquecido, uma vez que é comum antecedentes de atopia numa mesma família. Alguns pacientes teriam uma permeabilidade ao nível de mucosa mais elevado e, com isto, permitiriam um aumento de fagocitose e penetração dos antígenos. Sabe-se que indivíduos alérgicos apresentam maior número de receptores para IgE na superfície dos basófilos e mastócitos.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

As principais manifestações clínicas da conjuntivite alérgica são edema palpebral, hiperemia e quemose (edema) conjuntival, secreção variável, fotofobia, sensação de corpo estranho e principalmente prurido ocular.

A alergia ocular pode ser classificada nos seguintes tipos:

CONJUNTIVITE ALÉRGICA SAZONAL E PERENE

A conjuntivite alérgica sazonal é a forma mais freqüente, ocorrendo em aproximadamente 50% dos casos. Geralmente, a primeira manifestação clínica é o prurido, podendo apresentar quemose e lacrimejamento. Na conjuntiva tarsal inferior e superior pode ser observada uma discreta hiperplasia de papilas. A associação com sinais de rinite é comum, incluindo prurido e rinorréia. Neste tipo de conjuntivite os alérgenos mais relacionados são os pólens (mais comum nas formas sazonais) e os ácaros (formas mais perenes).

CERATOCONJUNTIVITE PRIMAVERIL OU VERNAL

A ceratoconjuntivite primaveril ou vernal é uma das formas mais raras e graves de conjuntivite alérgica, sendo mais freqüente em regiões de clima árido como África, Oriente Médio, Mediterrâneo e determinadas áreas das Américas. Geralmente ocorre na primavera, se estendendo até o verão. Acomete principalmente jovens na primeira e segunda décadas, com maior predisposição para o sexo masculino e com história de bronquite, rinite e eczema atópico.

O prurido geralmente é intenso, acompanhado de fotofobia, sensação de corpo estranho e ardor. Dependendo do comprometimento corneano pode haver baixa visual. O sinal mais clássico é a presença de papilas gigantes no tarso superior, infiltradas de fibrina e muco (Fig. 19.1). A pálpebra pode se apresentar caída (ptose) e com blefaroespasmo. Freqüentemente observa-se, além da hiperemia conjuntival, uma secreção mucosa abundante.

Fig. 19.1 — *Conjuntivite primaveril com presença de papilas gigantes na região da conjuntiva tarsal superior.*

Na região limbar, próxima da córnea, a conjuntiva geralmente se encontra edemaciada, hiperemiada com excrescências esbranquecidas (Fig. 19.2), conhecidas como pontos de Horner-Trantas (ricos em eosinófilos, fibroblastos e epitélio necrosado). A córnea pode ser comprometida (ceratite) e se caracteriza por uma ceratopatia superficial punctata ou por uma úlcera epitelial de difícil cicatrização.

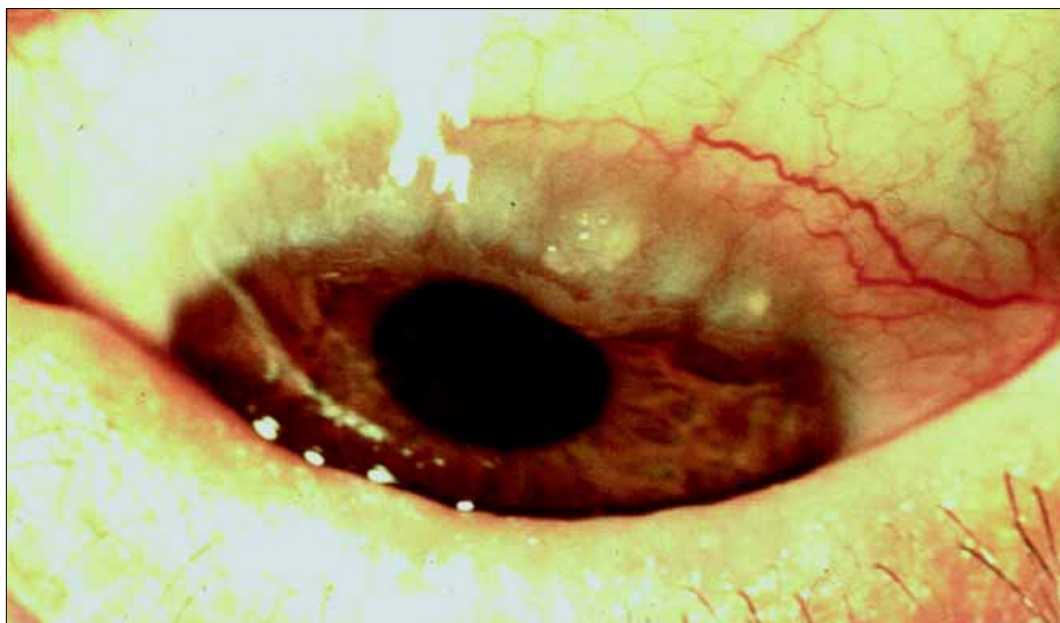



Fig. 19.2 — *Conjuntivite primaveril, forma límbica com presença de pontos de Trantas na região de transição entre a córnea e a esclera superior (região limbar).*

Ceratoconjuntivite Atópica

Acomete geralmente adultos jovens, com antecedentes de atopia, bronquite, rinite, dermatite atópica e alergia alimentar. Clinicamente se assemelha à conjuntivite primaveril, com formação de papilas (menores), principalmente no tarso superior. Ao contrário da conjuntivite primaveril que geralmente melhora com a idade (duração aproximada de cinco a dez anos), esta forma de conjuntivite pode ter longa duração, evoluindo com cicatrização da conjuntiva, formação de simbléfaro, ectrópio, entrópio, triquíase, além da blefarite crônica. A córnea pode evoluir com vascularização.

Conjuntivite Papilar Gigante

Classicamente associada ao uso de lentes de contato, quer em decorrência da intolerância à lente ou aos seus produtos de conservação e esterilização. Geralmente as manifestações clinicas se iniciam após o uso de lentes de contato e são mais associadas às lentes hidrofílicas (gelatinosas), embora possam ocorrer com outras lentes (gás permeáveis, como siliconadas e flúor carbonadas). Prurido e reação papilar na conjuntiva tarsal são comuns, podendo haver trauma mecânico da córnea em virtude das papilas no tarso superior.

Ceratoconjuntivite Tóxica

A ceratoconjuntivite tóxica ocorre por alergia a drogas (colírios e conservantes), cosméticos, produtos químicos (piscina) e fatores ambientais irritativos como poluição, ar-condicionado, vapores etc. Os sinais são comuns a outras formas de conjuntivite alérgica e incluem hiperemia conjuntival, edema palpebral, formação de folículos e ceratite punctata ocasional. A diferença entre uma reação tóxica e alérgica pode ser difícil, já que ambas as reações podem estar presentes, dependendo da concentração do produto.

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da conjuntivite alérgica é essencialmente clínico. Os dados da história clínica são fundamentais, particularmente a associação com outros quadros sistêmicos de alergia, antecedentes familiares, ambientais, ocupacionais e história de exposição aos agentes capazes de desencadear a reação alérgica ocular.

No exame oftalmológico é importante observar as pálpebras e suas bordas, o aspecto dos cílios (podem estar ausentes em processos crônicos), conjuntiva bulbar e tarsal, além da córnea. A conjuntiva tarsal em geral apresenta um comprometimento mais intenso que a conjuntiva bulbar nos quadros alérgicos. Na conjuntiva tarsal é importante a observação de folículos (mais associados a conjuntivites virais, tóxicas e nas infecções por clamídia) e papilas, mais características da alergia ocular. Na córnea pode aparecer uma ceratopatia punctata superficial (geralmente secundária ao trauma mecânico causado pelas papilas do tarso superior), infiltrados e até úlcera superficial, nos casos de conjuntivite primaveril. A secreção na conjuntivite alérgica é geralmente serosa, acompanhada de fibrina e muco.

Os exames laboratoriais podem ser úteis, principalmente os testes alérgicos com o objetivo de identificar o agente desencadeador da alergia (vide Capítulo 3).

TRATAMENTO

O tratamento da conjuntivite alérgica deve ser realizado inicialmente com medidas inespecíficas que incluem redução da exposição ao estímulo, evitando ambientes com ar-condiciona-

do, carpetes, animais domésticos e exposição ao cigarro. A imunoterapia (Capítulo 6) e o tratamento sistêmico podem ser utilizados, já que é comum pacientes com conjuntivite alérgica apresentarem outras formas de alergia.

O uso de colírios lubrificantes, principalmente aqueles sem preservativos, e compressas frias/geladas pode aliviar o prurido das formas mais leves. Pacientes com blefarite associada devem realizar higiene das pálpebras com produtos específicos ou xampu neutro diluído.

O tratamento farmacológico com colírios é utilizado geralmente nas formas mais importantes de conjuntivite alérgica e incluem os seguintes grupos de medicamentos:

VASOCONSTRITORES

Freqüentemente associados aos colírios lubrificantes e compressas frias, podem ser usados de três a quatro vezes ao dia nas formas mais leves, para alívio do prurido e da hiperemia. Apresentam uso limitado pela possibilidade de hiperemia rebote e conjuntivite folicular.

ESTABILIZADORES DE MASTÓCITOS

O exato mecanismo de ação deste grupo de fármacos não é bem conhecido. São utilizados principalmente na prevenção das crises, já que inibem a degranulação dos mastócitos. O início do seu efeito pode levar até duas semanas. A primeira droga deste grupo foi o cromoglicato de sódio a 2% e 4% (Cromolerg®, Opticrom®). Posteriormente surgiu a lodoxamida 0,1% (Alomide®) e mais recentemente o nedocromil sódico a 2%. Todos podem ser usados até quatro vezes ao dia.

ANTI-HISTAMÍNICOS

Os antagonistas do receptor histamínico H_1 inibem os efeitos da histamina liberada, quando da degranulação dos mastócitos. O cloridrato de levocabastina (Livostin®) é um antagonista altamente específico e pode ser usado até quatro vezes ao dia. A olopatadina a 0,1% (Patanol®), além de bloquear os receptores H_1 também inibe a liberação de prostaglandinas e triptase pelos mastócitos, na dose de duas vezes ao dia. A antazolina e a feniramina são outros anti-histamínicos de uso tópico.

ANTIINFLAMATÓRIOS NÃO HORMONAIS

O uso tópico dos antiinflamatórios não hormonais inibe a enzima ciclooxigenase, apresentando o atrativo de não produzir os efeitos colaterais dos corticóides (catarata, glaucoma, além de facilitar infecções). O diclofenaco (Voltarem®, Still®, Fenacon®), o flurbiprofeno (Ocufen®), o ketorolac (Acular®) e a indometacina (Indocid®) são os principais fármacos deste grupo, também utilizados até quatro vezes ao dia.

CORTICOSTERÓIDES

Dentre as medicações de uso tópico, os corticóides são os mais eficazes no tratamento da alergia ocular, apesar dos efeitos colaterais indesejáveis descritos acima. Inibem a biossíntese dos mediadores e interrompem a comunicação intracelular, impedindo a liberação de linfocinas. Dentre os corticosteróides, os mais potentes são a dexametasona (Maxidex®) e a prednisolona (PredFort®), também disponíveis em concentrações menores (Minidex® e PredMild®). Os menos potentes são a medrisona e a fluormetolona (Florate®).

N-ACETILCISTEÍNA

Atua dissolvendo o muco que se forma nas conjuntivites alérgicas mais importantes. Em geral são colírios manipulados nas concentrações de 5% a 10% e utilizados até quatro vezes ao dia.

CICLOSPORINA A

A ciclosporina A é uma potente droga imunossupressora usada na prevenção de rejeição em casos de transplante. Também é um colírio manipulado, na dose 1% a 2%, até quatro vezes ao dia. Necessita de veículo oleoso, o que torna a sua aceitação mais difícil.

TRATAMENTOS ALTERNATIVOS

A betaterapia, a crioterapia e a remoção cirúrgica de placas (em alguns casos de conjuntivite primaveril) são formas raras de tratamento complementar, utilizadas apenas em casos excepcionais.

BIBLIOGRAFIA

1. Abelson MB, Schaefer K. Conjunctivitis of allergic origin: immunologic mechanisms and current approaches to therapy. Surv Ophthalmol 38(suplem):115-132, 1993.
2. Berdy GJ, Abelson MB. Antihistamines and mast cell stabilizers in allergic ocular disease. In: Albert DM, Jakobiec F, eds. Principles and Practice of Ophthalmology, Philadelphia, WB Saunders, pp. 1028-1042, 1994.
3. Colby K, Dohlman C. Vernal keratoconjuctivitis. Int Ophthalmol Clin 36(1):15-20, 1996.
4. Friedlander MH. Conjunctivitis of allergic origin: clinical presentation and differential diagnosis. Surv Ophthalmol 38(suplem):105-114, 1993.
5. McGill JI, Holgate ST, Church MK, Anderson DF, Bacon A. Allergic eye disease mechanisms. Br J Ophthalmol 82:1203-1214, 1998.
6. Pepose JS, Holland GN, Wilhelmus KR (eds). Ocular infection and immunity, Mosby, St. Louis, pp. 345-390, 1996.
7. Raizman MB. Atualização em alergia ocular. In: Focal Points, American Academy of Ophthalmology, 1994.

CAPÍTULO

Alergia Alimentar

Fisiopatologia, Alérgenos Alimentares e Quadro Clínico

Cristina Miuki Abe Jacob

INTRODUÇÃO

Reações adversas a alimentos (RAA) é a denominação empregada para qualquer reação anormal à ingestão de alimentos ou aditivos alimentares, independentemente de sua causa. Estas podem ser classificadas em intolerância alimentar e hipersensibilidade alimentar. Intolerância alimentar é o termo utilizado para designar uma reação fisiológica anormal à ingestão de alimentos ou aditivos alimentares, de natureza não imune. Estas reações podem incluir: anormalidades metabólicas, reações a substâncias farmacológicas contidas em alimentos, reações tóxicas etc.

Hipersensibilidade alimentar ou alergia alimentar (AA) é a denominação utilizada para as RAA, que envolvem mecanismos imunológicos, resultando em grande variabilidade de manifestações clínicas. O mecanismo envolvendo a imunoglobulina E (IgE) é o mais comumente envolvido, o qual se caracteriza por rápida instalação e manifestações clínicas como: urticária, broncoespasmo e eventualmente anafilaxia. Quando reações imunológicas não mediadas por IgE estão envolvidas, as manifestações clínicas se estabelecem mais tardiamente (horas ou dias), dificultando o diagnóstico da AA.

A prevalência da AA parece estar aumentando, mas este fato provavelmente depende de melhor reconhecimento da doença por parte dos profissionais de saúde. Em crianças menores de três anos de idade tem sido reportado uma prevalência de até 8%, e, em adultos, a prevalência é de 2%, mostrando um declínio da incidência da patologia nesta faixa etária. Pacientes com doenças atópicas apresentam maior incidência da AA, sendo a AA encontrada em até 30% dos pacientes com dermatite atópica e em 5% dos pacientes portadores de asma.

FISIOPATOLOGIA

Vários fatores contribuem para o desenvolvimento da AA, sendo os principais a predisposição do indivíduo, as características do alérgeno alimentar, refletindo seu potencial alergênico, e as características do indivíduo, representadas pela predisposição ao desenvolvimento de hipersensibilidade e quebra dos mecanismos de defesa do trato gastrointestinal.

As glicoproteínas com peso molecular entre 10.000 e 60.000 dáltons representam bons alérgenos alimentares, principalmente se forem termoestáveis e resistentes à proteólise. Um grande número de alérgenos alimentares tem sido caracterizado, sendo os mais relacionados à AA na faixa etária pediátrica: leite de vaca, ovo, soja, amendoim, peixe, frutos do mar e

trigo. Aditivos alimentares também podem estar associados à AA, principalmente corantes e conservantes.

Embora as características dos alérgenos sejam essenciais ao desenvolvimento da AA, a quebra dos mecanismos de defesa do trato gastrointestinal representa papel fundamental à sensibilização do indivíduo pelos alérgenos alimentares. O trato gastrointestinal utiliza mecanismos imunológicos e não imunológicos para evitar que alérgenos alimentares sejam absorvidos de forma intacta. Embora mais que 98% destas substâncias sejam bloqueados na mucosa intestinal, pequenas quantidades podem ultrapassar esta barreira quando há falhas dos mecanismos reguladores. Estes mecanismos são representados pela acidez gástrica, proteólise, peristaltismo, presença de flora intestinal e outros mais específicos, como as células imunocompetentes da mucosa intestinal e secreção de imunoglobulinas.

A maioria dos alérgenos que são absorvidos não causa sintomas, pois se desenvolve o fenômeno de tolerância a estas proteínas estranhas. Os mecanismos pelos quais esta tolerância se desenvolve não estão bem elucidados, parecendo depender de vários fatores, entre eles: deleção clonal, anergia clonal ou supressão ativa.

Em indivíduos suscetíveis, uma quebra dos processos de tolerância pode resultar em hipersensibilidade aos alimentos ingeridos, sendo encontrados todos os tipos de reações de hipersensibilidade descritas por Gell & Coombs (vide Capítulo 1).

Nas reações tipo I, mediadas por IgE, quando o alérgeno alcança o anticorpo IgE ligado a mastócitos e basófilos há liberação de mediadores, que induzem manifestações clínicas de reações de hipersensibilidade imediata. Exemplos clínicos destas reações em pacientes com AA são: anafilaxia, urticária, asma e algumas formas de manifestações gastrointestinais. Estas reações são as mais comumente encontradas em pacientes com AA, embora outros tipos de hipersensibilidade também possam ser caracterizados.

A reação tipo II, citotoxicidade mediada por anticorpos, raramente ocorre na AA, sendo descrita plaquetopenia dependente de anticorpos secundária à alergia a leite de vaca.

A reação tipo III, mediada por imunocomplexos, tem sido incriminada em várias manifestações decorrentes da AA, como artralgias e lesões cutâneas purpúricas. Vários pesquisadores têm encontrado imunocomplexos com antígenos alimentares tanto em indivíduos normais como em pacientes com AA, o que torna bastante difícil incriminá-los na patogênese de algumas manifestações de AA.

Em relação às reações do tipo IV, mediadas por células, as manifestações clínicas ocorrem várias horas após o contato com o alimento, especialmente nas reações do trato gastrointestinal. As manifestações clínicas associadas com este mecanismo são doença celíaca, hemossiderose pulmonar secundária à alergia a leite de vaca e várias manifestações gastrointestinais, sendo descritas com vários alimentos, incluindo leite de vaca, soja e trigo.

A predisposição do indivíduo ao desenvolvimento de reações de hipersensibilidade também representa fator essencial na patogênese da AA. Vários estudos têm mostrado que 50 a 70% dos pacientes com AA possuem história familiar positiva para atopia. Outra evidência importante da influência da hereditariedade é o risco significativamente maior de um recém-nascido desenvolver doença alérgica quando ambos os pais são atópicos. Esta predisposição genética em relação a uma resposta mediada por IgE parece depender de um defeito na capacidade supressora, o que resultaria em falta da regulação da produção de IgE.

ALÉRGENOS ALIMENTARES

Vários alimentos podem causar AA, porém, na faixa etária pediátrica, apenas alguns alimentos estão freqüentemente associados a manifestações clínicas compatíveis com a doença, entre eles: o leite de vaca, o ovo e a soja.

Leite de Vaca

O leite de vaca é o primeiro alimento adicionado à dieta e apresenta grande número de proteínas com potencial alergênico. As mais importantes proteínas são: alfa-caseína (32kDa), beta- caseína (26kDa), alfa-lactoalbumina (14kDa), beta-lactoglobulina (18kDa), albumina sérica bovina (66kDa) e gamaglobulina bovina (150kDa). Embora todas estas citadas apresentem potencial alergênico, a alfa-caseína e a beta-lactoglobulina são os alérgenos mais freqüentemente associados à AA na infância.

Ovo

Este alimento apresenta grande importância na AA da criança, sendo um dos alimentos mais relacionados à AA nos Estados Unidos e provavelmente, também em nosso meio. Apresenta vários constituintes protéicos, que podem desencadear AA, entre eles, ovomucóide (Gal d 1), ovalbumina (Gal d 2), ovotransferrina (Gal d 3) e lisozima Gal d 4). A ovomucóide representa quase 10% do conteúdo protéico da clara de ovo e é considerada o mais importante alérgeno do ovo.

Soja

A soja é um alimento pouco conhecido pela nossa população, porém, a exposição a este alimento é bastante grande, já que é muito utilizado pela indústria de alimentos, como parte de inúmeras preparações para consumo. Outro dado bastante importante, é que o leite de soja é um dos substitutos do leite de vaca indicado para crianças que desenvolvem alergia a este alimento. Seus constituintes protéicos são a vicilina e a conglicinina (Gly m 1), com várias frações potencialmente alergênicas.

Em crianças com alergia a leite de vaca, com manifestações gastrointestinais e alteração da permeabilidade intestinal, o leite de soja pode ser utilizado como substituto, porém, é necessária uma monitorização cuidadosa para eventual desenvolvimento de alergia a este alimento.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

As manifestações clínicas da AA podem ser decorrentes do acometimento de vários órgãos, sendo o trato gastrointestinal, a pele e o sistema respiratório os mais freqüentemente acometidos.

Anafilaxia

As reações anafiláticas representam aquelas de maior gravidade em pacientes com AA, sendo os alimentos considerados como causa importante de reações anafiláticas ao lado das drogas e picadas de insetos. Em atendimentos de emergência de grandes centros médicos americanos, AA tem sido considerada como importante desencadeante de reações anafiláticas.

Sintomas iniciais podem ocorrer imediatamente após a ingestão do alimento, com sensação de prurido, ardor e edema da mucosa oral e lábios, ou urticária e dor abdominal, acompanhada de vômitos. Na maioria dos casos, ocorre o envolvimento do sistema cardiovascular, levando a choque. Reações graves têm sido associadas com ingestão de amendoim, peixe e frutos do mar, sendo que na faixa etária pediátrica, devem também ser lembrados o leite de vaca e o ovo. A anafilaxia sistêmica tem sido relatada ocorrer após a ingestão de um alimento, seguida da prática de exercícios físicos. Este quadro se desenvolve mais freqüentemente quando o paciente realiza exercícios dentro das duas horas que se seguem à ingestão de determinado alimento, podendo também ocorrer após a ingestão de qualquer alimento.

Óbitos por AA têm sido relatados na literatura e os pacientes geralmente apresentam características comuns, como o fato de serem asmáticos, apresentarem níveis elevados de IgE e não terem recebido adrenalina nos primeiros 30 minutos de sintomatologia clínica.

SÍNDROME DA ALERGIA ORAL

A síndrome da alergia oral (SAO) é uma forma comum de alergia de contato, restrita à orofaringe. Os alimentos mais relacionados à SAO são legumes e vegetais frescos, porém, na faixa etária pediátrica o leite de vaca e o ovo constituem alimentos desencadeantes comuns. As manifestações clínicas incluem o rápido estabelecimento de prurido e angioedema dos lábios, língua, palato e faringe, ocorrendo edema de glote em alguns casos.

MANIFESTAÇÕES GASTROINTESTINAIS

As manifestações gastrointestinais da AA são bastante variadas, desde quadros de vômitos recorrentes e dor abdominal até quadros dramáticos, que resultam em hospitalização por grave enterocolite. As manifestações intestinais da AA podem ter um comportamento diferente daquelas reações de hipersensibilidade imediata a alimentos. Crianças podem ter retardo de crescimento e/ou diarréia crônica, sendo necessária a biópsia intestinal para o diagnóstico definitivo. Os alimentos mais relacionados a este quadro clínico são: leite de vaca e soja. A eliminação destes alérgenos geralmente se associa à boa resposta clínica e, no exame histopatológico da mucosa jejunal, podemos encontrar achatamento das vilosidades, edema e infiltração de eosinófilos, mastócitos e linfócitos. Nas colites induzidas por leite de vaca, a primeira manifestação clínica pode ser anemia, conseqüente ao sangramento da mucosa intestinal.

A doença celíaca representa uma forma de AA causada pela gliadina, porção do glúten. Esta síndrome clínica, diferente da maioria das outras manifestações de AA, persiste por toda a vida e se caracteriza pela predominância de certos tipos de HLA: B8, DR4, DRw17 e DQw2. Estas particularidades da patologia fazem com que alguns pesquisadores não a considerem uma AA, mas sim entidade separada. As principais manifestações clínicas são irritabilidade, anorexia, vômitos, distensão abdominal e déficit de ganho pôndero-estatural. O mecanismo de lesão nesta doença parece ser mediado por células e também citotoxicidade mediada por complemento.

A gastroenterite eosinofílica representa uma forma rara de enteropatia, que se caracteriza por dor abdominal, vômitos e diarréia acompanhados por eosinofilia periférica e infiltração eosinofílica de mucosas.

MANIFESTAÇÕES RESPIRATÓRIAS

Sintomas respiratórios como única manifestação de AA são incomuns, especialmente na criança. As manifestações respiratórias geralmente são acompanhadas por sintomas cutâneos ou gastrointestinais e compreendem tosse, obstrução nasal e broncoespasmo. Alergia alimentar como fator desencadeante em crianças com asma, ocorre em 5-7% dos pacientes. Apesar de pouco expressivo, este dado se reveste de importância quando se analisam os casos de AA com evolução fatal ou quase fatal.

A otite média recorrente tem sido atribuída à AA, porém, o real papel da AA como fator causal deste quadro permanece em discussão, não se justificando, até o momento, dieta de exclusão para estes pacientes.

A hemossiderose pulmonar secundária à alergia a leite de vaca tem sido descrita em pacientes que apresentam manifestações pulmonares recorrentes, anemia, dor abdominal e infiltrado pulmonar detectado ao exame radiológico de tórax. Os mecanismos imunes envolvidos parecem ser reações tipos III e IV, porém ainda necessitam confirmação. A suspensão do leite resulta em melhora do quadro clínico e sua reintrodução na recorrência dos sintomas.

MANIFESTAÇÕES CUTÂNEAS

Os sintomas cutâneos são bastante comuns em pacientes com AA e podem se apresentar como urticária, angioedema e dermatite atópica. Vários autores têm identificado AA em até 30% dos pacientes com dermatite atópica, sendo essencial uma história alimentar cuidadosa nestes pacientes.

A dermatite herpetiforme é uma manifestação cutânea freqüentemente associada à doença celíaca, envolvendo mecanismos não IgE mediados. A biópsia de pele geralmente revela depósitos lineares e granulares de IgA, assim como neutrófilos e C3.

Outras manifestações clínicas têm sido relacionadas à AA, porém ainda carecem de comprovação científica, entre elas cefaléia, manifestações renais e acometimento articular. A hiperatividade foi associada à AA por aditivos alimentares, porém, até o momento, não se justifica a indicação de exclusão de aditivos para este fim.

EXERCÍCIOS INDUZINDO ANAFILAXIA DESENCADEADA POR ALIMENTOS

Quadros de anafilaxia têm sido reportados após a ingestão de alguns alimentos em associação com exercícios físicos. Possíveis mecanismos apontados para explicar este fato são modificações do fluxo sangüíneo do intestino, aumento da absorção de alérgenos alimentares e aumento da liberação espontânea de histamina por mastócitos.

BIBLIOGRAFIA

1. Bock AS, Sampson HÁ. Food Allergy in Infancy. Ped. Clin. N Am.41(5):1047-67, 1994.
2. Burks AW, Sampson HÁ. Anaphylaxis and Food Allergy. in Food Allergy, 2ª ed., Blackwell Science, pp. 245-57, 1997.
3. Docena GH, Fernandez R, Chirdo FG. Identification of casein as the major allergenic and antigenic protein of cow's milk. Eur. J Allergy Clin Immunol, 51:412, 1996.
4. Host A, Halken S. A prospective study of cow milk allergy in Danish infants during the first three years. Allergy, 45:587-96, 1990.
5. Leung AKC. Food allergy: a clinical approach. Advances in Ped, 45:145-77, 1998.
6. Rabjohn P, Helm R., Stanley J. Molecular cloning and epitope analysis of peanut allergen, Ara h 3 J. Clin. Invest, 103:535-42,1999.
7. Sampson HÁ. Food Allergy. Part 1: Immunopathogenesis and clinical disorders. J. Allergy Clin. Immunol., 103:717-28, 1999.
8. Sampson HÁ, Metcalfe DD. Food Allergies. JAMA 268:2840-2844, 1992.
9. Stanley JS, Bannon,GA. Biochemical aspects of food allergens. Immunol. Allergy Clin. N Am. 19(3): 605-17, 1999.
10. Stanley JS, King N, Burks AW. Identification and mutational analysis of the immunodominant IgE binding epitopes of the major peanut allergen Ara h 2. Arch Biochem. Biophys; 342:244-53, 1997.

CAPÍTULO 21

Alergia Alimentar:
Diagnóstico e Tratamento

Wilson Rocha Filho
Simone Nabuco De Senna

INTRODUÇÃO

Alimentar é essencial para a vida, geralmente uma fonte de prazer, e normalmente está relacionado à identidade cultural de cada população. Ao longo da vida uma pessoa ingere aproximadamente duas a três toneladas de alimento. Não é surpresa, portanto, que alimentos estejam implicados em uma grande variedade de sintomas levando a um transtorno na vida de indivíduos que acreditam possuir alergia alimentar.

A primeira descrição de alergia alimentar foi feita por Hipócrates há mais de 2 mil anos, mas só a partir da década de 1980 estudos controlados começaram a esclarecer os diferentes aspectos da alergia alimentar. Enquanto isso, inúmeras publicações nos levaram a acreditar que qualquer sintoma conhecido do ser humano poderia ser causado por uma reação alérgica a um determinado alimento. Tem-se, então, a impressão de que alergia alimentar é um tema complicado e controverso e que o diagnóstico e tratamento satisfatórios, na maioria das vezes, não são possíveis.

Médicos e profissionais de saúde freqüentemente se deparam com pacientes que apresentam sintomatologia variada relacionada ao trato respiratório, cutâneo e gastrointestinal. Após o uso frustrado de diferentes tratamentos, a possibilidade de alergia alimentar é geralmente levantada, muitas vezes de forma empírica, aumentando a confusão na conduta do caso. Esta confusão, no que diz respeito à alergia alimentar, existe tanto dentro da comunidade médica como na população em geral. O termo alergia alimentar é amplo e incorretamente usado por médicos, imprensa e população. O termo mais correto para descrever qualquer reação anormal a um determinado alimento é reação adversa àquele alimento. Reação adversa a um alimento pode ser resultado de uma intolerância ou uma hipersensibilidade alimentar. A intolerância alimentar é responsável pela maioria das reações alimentares e não é imunologicamente mediada. Podemos citar como exemplos, reações tóxicas por envenenamento, levando a vômitos e diarréia após ingestão de alimentos contaminados com estafilococo ou *Salmonela*. Dentro desta mesma categoria, lembramos ainda a ação de agentes farmacológicos contidos no alimento como, por exemplo, a cafeína que leva à irritabilidade, excitabilidade e até distúrbio do sono. Da mesma forma, distúrbios metabólicos levando à distensão abdominal e flatulência, como ocorre na deficiência de lactase, muitas vezes são rotulados de forma errada como sendo alergia alimentar. Portanto, o termo alergia alimentar ou hipersensibilidade a um determinado alimento deve ser reservado àquelas reações imunologicamente mediadas que, por sua vez, podem ou não ser mediadas por IgE (Fig. 21.1).

Fig. 21.1 — *Reações adversas a alimentos.*

DIAGNOSTICANDO ALERGIA ALIMENTAR

A abordagem do paciente com suspeita de alergia alimentar começa com uma história clínica detalhada e um exame físico bem feito. Aqui, o principal objetivo é determinar se realmente o paciente experimentou uma reação adversa ao alimento e se esta reação é ou não de natureza imunológica. Se um mecanismo imunológico é suspeitado, o importante é determinar se a reação é ou não mediada por IgE, tendo em vista que a propedêutica e tratamento subseqüentes diferem de acordo com o mecanismo envolvido.

HISTÓRIA CLÍNICA

Tendo em vista um maior conhecimento do público em geral em relação à alergia alimentar e levando-se em consideração que é freqüente a percepção inadequada de que um referido alimento é a causa de inúmeros sintomas, o profissional deve manter um certo grau de ceticismo ao colher a história clínica de um paciente com suspeita de alergia alimentar, devendo se ater apenas a dados objetivos para chegar a um diagnóstico preciso. Diagnósticos errados de alergia alimentar com freqüência levam à desnutrição, mau hábito alimentar, problemas psicossociais e até mesmo uma ruptura da rotina familiar. Por outro lado, não reconhecer o diagnóstico de alergia alimentar pode levar o paciente a um sofrimento prolongado e desnecessário, acarretando um ganho pôndero-estatural inadequado e até alterações físicas permanentes.

Ao se abordar um paciente com suspeita de alergia alimentar deve-se sempre ter em mente alguns pontos básicos para se colher uma história clínica adequada (Tabela 21.1). Com freqüência, a história que o paciente apresenta não é confiável. Deve-se sempre lembrar que alergia alimentar é muito mais freqüente em crianças, especialmente nos primeiros dois anos

de vida, e principalmente naquelas portadoras de dermatite atópica. Com exceção de pacientes portadores de gastroenterite eosinofílica, é rara a presença de alergia a múltiplos alimentos. Na maioria das vezes, apenas um ou dois alimentos estão envolvidos, e excepcionalmente três alimentos podem ser responsáveis pelos sintomas apresentados.

Tabela 21.1
Guia Prático para se Colher uma Boa História para Reação Adversa a Alimento

1.	A história clínica geralmente não é confiável
2.	A alergia alimentar é mais freqüente no lactente, principalmente naqueles portadores de dermatite atópica
3.	Poucos alimentos são responsáveis pela maioria das reações
4.	A maioria das reações ocorre minutos ou horas após a ingestão do alimento
5.	Distúrbios do comportamento, otites de repetição e sintomas subjetivos, raramente são causados por alimento
6.	Corante e aditivos alimentares raramente causam reações adversas

Deve-se considerar, também, que poucos são os alimentos responsáveis pela maioria das reações alérgicas. Em crianças, o leite, o ovo, amendoim, peixe, soja e trigo são responsáveis por mais de 90% das reações alimentares. Em adolescentes e adultos, peixe, frutos do mar, amendoim, castanhas e nozes respondem por 85% das reações. Estudos com teste de provocação duplo-cego realizados em crianças brasileiras indicam que esta lista de alimentos é ainda menor, sendo o leite e o ovo os responsáveis pela maioria das reações. Por ser o Brasil um país de dimensões continentais, com diferentes hábitos alimentares em diferentes regiões, não seria surpresa encontrar uma maior incidência de alergia a um determinado alimento em uma região do que em outra. É bem provável, por exemplo, que alergia a peixe e frutos do mar seja muito mais freqüente em populações litorâneas do que no restante do país. Desta forma, se um paciente se apresenta com história de alergia a múltiplos alimentos, o mais provável é que ele esteja ingerindo uma proteína alimentar comum a estes alimentos. Salientamos ainda que, em nosso meio, o chocolate é tido como uma importante causa de alergia alimentar. No entanto, excepcionalmente este alimento leva a reações de hipersensibilidade.

Um outro dado importante na história clínica é que, exceto nos casos de alergia gastrointestinal e talvez em alguns casos de dermatite atópica, a maioria das reações induzidas por alimento ocorre rapidamente, no máximo algumas horas após a ingestão do referido alimento. Alergia alimentar verdadeira, mediada por IgE, na maioria das vezes envolve sintomas clássicos de pele, gastrointestinais e/ou respiratórios (Tabela 21.2). Tendo em vista o exposto, enfatizamos que alterações de comportamento ou qualquer outro sintoma subjetivo como única manifestação de alergia alimentar são muito raros, e na maioria das vezes não apresentam respaldo científico satisfatório. Da mesma forma, reações adversas a corantes e aditivos alimentares são extremamente infreqüentes e geralmente são superdiagnosticadas (vide Capítulo 20).

Com a obtenção de uma história clínica detalhada, o médico deve ser capaz de determinar qual alimento é o mais provável causador dos sintomas. Deve-se, também, determinar qual o tempo entre a ingestão do alimento e o início do quadro. É importante definir quais foram os sintomas desencadeados pelo alimento e se estes sintomas recorrem com subseqüentes exposições ao mesmo alimento, ou seja, se o quadro clínico é reproduzível. A gravidade dos sintomas deve ser bem determinada, assim como a quantidade do alimento que induziu ao quadro clínico. Por fim, deve-se verificar se outros fatores como o exercício ou ingestão de bebida alcoólica contribuem para o quadro clínico. Tendo em vista que uma boa parte dos pacientes desenvolve tolerância ao alimento, é importante determinar quando ocorreu a última reação.

Tabela 21.2 Sintomas Clássicos de Alergia Alimentar	
Pele	urticária/angioedema pletora prurido dermatite atópica
Gastrointestinal	edema/prurido de cavidade oral náusea vômito/refluxo diarréia dor abdominal/cólica
Respiratório	tosse sibilos edema laríngeo/disfonia congestão nasal/prurido/espirros
Cardiovascular	hipotensão tonturas

Os sintomas atribuídos aos alimentos podem ser divididos em quatro grupos principais: reações gastrointestinais, sintomas cutâneos, sintomas respiratórios e anafilaxia. Independentemente da apresentação clínica, deve-se ter em mente que o quadro clínico pode ser exclusivamente mediado por IgE, parcialmente mediado por IgE ou exclusivamente devido à reação de imunidade celular (Fig. 21.2). As reações exclusivamente mediadas por IgE tendem a ser mais precoces, ocorrendo minutos ou, no máximo, algumas horas após a ingestão do alimento (vide Capítulo 20).

Fig. 21.2 — *Reações de hipersensibilidade a alimentos.*

Sintomas Gastrointestinais

Os sintomas relacionados ao trato gastrointestinal como vômitos, náusea, dor abdominal e diarréia provavelmente são as queixas mais comuns de pacientes portadores de alergia alimentar e ocorrem, na maioria das vezes, logo após a ingestão do alimento suspeito. Quando sintomas orais estão associados à ingestão de frutas e vegetais e não progridem com repercussões sistêmicas, estamos diante da síndrome da alergia oral. Esta apresentação clínica ocorre principalmente em pacientes alérgicos a pólens. Isto se deve a reações cruzadas da proteína de determinados pólens com proteínas de algumas frutas como melão, banana, maçã e também vários legumes e vegetais. O paciente apresenta sintomas restritos à cavidade oral, caracterizados por prurido e irritação, às vezes com edema de lábios, língua e úvula e até formação de vesículas. Por ser a alergia a pólens rara em nosso meio, a síndrome da alergia oral clássica é pouco freqüente na população brasileira.

A gastroenterite eosinofílica alérgica, apesar de ser uma reação mediada por IgE, ocorre mais tardiamente. Várias horas e até dias após a ingestão do alimento a criança evolui com náusea, vômitos, irritabilidade e dor abdominal, culminando em ganho pôndero-estatural inadequado. Esses pacientes geralmente têm intolerância a inúmeros alimentos, elevados níveis de IgE, eosinofilia periférica, e com freqüência apresentam outras manifestações alérgicas como asma e rinite alérgica.

A enterocolite ou a proctite induzida por proteínas alimentares, bem como a doença celíaca, são exemplos clássicos de hipersensibilidade alimentar por mecanismos não mediados por IgE. A enterocolite causada por proteína alimentar se manifesta nos primeiros meses de vida, com o lactente apresentando irritabilidade, vômitos de difícil controle e diarréia, mas geralmente sem desidratação. A exposição continuada ao alimento pode levar a sangramento intestinal, anemia, distensão abdominal e ganho pôndero-estatural insuficiente. A proctite também ocorre nos primeiros meses de vida, em uma criança que apresenta-se clinicamente bem exceto pela presença de fezes sanguinolentas. A perda de sangue é geralmente discreta, e só ocasionalmente leva à anemia. A doença celíaca é também decorrente de um distúrbio imunológico que leva a uma intolerância ao glúten, acarretando uma síndrome de má absorção, caracterizada por diarréia crônica, esteatorréia, distensão abdominal, flatulência e perda de peso.

Sintomas Cutâneos

Dois quadros cutâneos principais têm sido associados à ingestão de alimento. O mais comum é o de urticária aguda, associado ou não com angioedema, que pode se desenvolver após ingestão ou contato da pele com o alimento em questão. A relação com o alimento é geralmente óbvia, pois os sintomas ocorrem rapidamente após seu manuseio ou ingestão. Por outro lado, a urticária crônica raramente tem como causa a alergia alimentar. Estima-se que a incidência de alergia alimentar nestes pacientes seja apenas de 1% a 2%. Da mesma forma, aditivos e corantes alimentares têm sido implicados como causa de urticária crônica, mas raramente o diagnóstico é confirmado quando provocações duplo-cego são realizadas.

Dermatite atópica é o segundo quadro cutâneo mais comumente associado à alergia alimentar. A criança geralmente apresenta-se com a pele difusamente ressecada, extremamente pruriginosa, com lesões de distribuição característica, envolvendo de forma simétrica as fossas poplíteas e cubitais, pescoço, face e superfície extensora dos membros. Apesar de inúmeros trabalhos demonstrarem uma clara associação de alergia alimentar com dermatite atópica, infelizmente esta relação não é valorizada pelos médicos que cuidam destes pacientes. Isto deve-se, em parte, ao fato da relação causa-efeito entre o alimento e a sintomatologia não ser tão clara como nos casos de urticária aguda. Com freqüência, o quadro clínico é crônico devido à exposição repetida ao alimento levando, conseqüentemente, a uma reação mais tardia, mesmo sendo mediada por IgE.

Sintomas Respiratórios

Quando se realiza teste de provocação duplo-cego com alimento, é freqüente encontrar pacientes que desenvolvem sintomas pulmonares ou respiratórios altos como espirros em salva, congestão nasal, rinorréia, tosse, sibilos e dificuldade respiratória, assim como prurido ocular e lacrimejamento. No entanto, em estudos com pacientes portadores de dermatite atópica que normalmente apresentam alta incidência de asma associada, apenas uma pequena porcentagem desenvolveu sintomas respiratórios após teste de provocação duplo-cego. Devemos salientar, portanto, que sintomas respiratórios isolados raramente têm como causa alergia alimentar. O paciente portador de asma e rinite alérgica, sem quadro cutâneo ou intestinal associado, com freqüência recebe diagnóstico de alergia alimentar. No entanto, este diagnóstico não é confirmado quando uma propedêutica apropriada é realizada. Alergia alimentar é menos freqüente ainda no lactente sibilante transitório, que geralmente pára de sibilar após dois a três anos de vida. A maioria destas crianças apresenta prova de função pulmonar alterada desde o nascimento, indicando a presença de brônquios com diâmetro menor que o normal, principal responsável pelo quadro de sibilância.

Ainda mais controversa, e com menos respaldo na literatura, é a associação de alergia alimentar com otites de repetição. Muitas crianças com este problema são submetidas à dieta de exclusão sem evidências concretas de seu benefício. Na ausência de estudos fidedignos comprovando que alergia alimentar está associada com otites de repetição, deve-se encarar com ceticismo o uso de dietas de exclusão prolongadas nestes pacientes.

Um exemplo de sintomas respiratórios induzidos por alimento através de um mecanismo não mediado por IgE é a hemossiderose pulmonar, também conhecida como síndrome de Heiner. Trata-se de uma síndrome rara, caracterizada por infiltrados pulmonares recorrentes, muitas vezes diagnosticados como pneumonia. O paciente evolui com dificuldade respiratória, hemorragia gastrointestinal, anemia ferropriva e ganho pôndero-estatural inadequado. Geralmente está associada à hipersensibilidade ao leite de vaca, mas reações a ovo e carne de porco já foram documentadas.

Anafilaxia

Alergia alimentar é a causa mais freqüente de anafilaxia em pacientes que procuram o serviço de emergência. Isso equivale a um terço de todos os casos de reação anafilática, o que corresponde a duas vezes o número de anafilaxia por picada de abelha, a segunda causa de reação anafilática nos EUA. Além dos sintomas gastrointestinais, cutâneos e respiratórios descritos anteriormente, o paciente com freqüência apresenta sintomas cardiovasculares incluindo hipotensão, arritmias cardíacas e colapso vascular. Aproximadamente um terço dos pacientes apresenta uma reação bifásica, com recaída dos sintomas várias horas após o início do quadro. Em torno de 20% dos casos ocorre um curso prolongado, protraído, apesar de tratamento adequado. Por este motivo, o paciente com reação anafilática deve ser mantido em observação rigorosa por, pelos menos, 24 horas.

Uma forma rara de anafilaxia ocorre quando o indivíduo se exercita duas a quatro horas após ingestão de um determinado alimento mas, na ausência do exercício, o paciente consegue ingeri-lo sem qualquer problema. Esta patologia parece ser duas vezes mais freqüente no sexo masculino e é mais prevalente em adolescentes e adultos jovens.

Exame Físico

Complementando uma história clínica bem feita, o exame físico é útil no sentido de alertar o médico para a presença de outras doenças atópicas. Uma pele ressecada com erupções cutâneas de distribuição característica, sugere dermatite atópica. Da mesma forma, fácies do alér-

gico, cornetos nasais pálidos e edemaciados e a presença de tosse ou sibilância, sugerem a possibilidade de alergia respiratória associada. Talvez o fator mais importante no exame físico destes pacientes seja a avaliação de seu estado nutricional, especialmente quando o ganho pôndero-estatural não está satisfatório. Deve-se ter redobrada atenção naquelas situações em que o paciente foi colocado em uma dieta restritiva por tempo prolongado. Além disto, deve-se sempre ter em mente a possibilidade de outras patologias não alérgicas como causa do sintoma.

Exames Laboratoriais

Após colher uma história clínica detalhada e realizar um exame físico preciso, deve-se poder determinar se a suspeita de alergia alimentar é real. Além disso, é importante caracterizar se a reação induzida pelo alimento é ou não mediada por IgE. Uma série de exames laboratoriais auxilia no diagnóstico de alergia alimentar mediada por IgE. No entanto, exames laboratoriais são limitados quando a patologia induzida pelo alimento não é mediada por IgE.

Exames Relacionados com Quadro Clínico Mediado por IgE

Teste Alérgico

Os testes cutâneos são considerados um exame de triagem e devem ser aplicados em todos os pacientes com suspeita de alergia alimentar mediada por IgE. Aqui, é imprescindível que os extratos utilizados sejam de boa qualidade, padronizados segundo as normas internacionais. O teste é aplicado por puntura e considera-se uma reação positiva quando ocorre uma pápula pelo menos 3mm maior do que o controle negativo. O teste cutâneo positivo indica apenas a presença de IgE específica ao alimento mas não confirma o diagnóstico de alergia alimentar.

De uma maneira geral, o teste alérgico com alimentos possui um valor preditivo positivo muito baixo, geralmente menor que 50%, indicando apenas uma possível associação do alimento suspeito com os sintomas do paciente. Estes índices são ainda mais baixos quando os extratos utilizados não contêm a quantidade adequada de antígeno. Por outro lado, o teste alérgico com alimento possui um excelente valor preditivo negativo, geralmente acima de 95%. Portanto, um teste cutâneo negativo torna muito pouco provável que os sintomas relatados sejam mediados por IgE. Em outras palavras, um teste alérgico negativo praticamente exclui a presença de alergia alimentar mediada por IgE, enquanto que um teste alérgico positivo apenas sugere a possibilidade de alergia alimentar e deve ser confirmado com teste de provocação. No entanto, em situações onde ocorre uma reação sistêmica grave, anafilática, após ingestão de um alimento, pode-se considerar o teste alérgico positivo como diagnóstico de alergia alimentar, se este se correlacionar com o alimento suspeito.

O teste alérgico não é um bom método diagnóstico em pacientes portadores de gastroenterite eosinofílica. Apesar desta patologia ser mediada por IgE, estudos indicam que se trata de uma reação tardia, diferente da reação imediata convencional. Por este motivo, não há uma correlação satisfatória do teste alérgico neste pacientes, como ocorre em outras patologias mediadas por IgE.

Muitas vezes, a utilização de extratos padronizados não é suficiente para se realizar um teste alérgico confiável. Isto se deve ao fato de alguns alimentos terem as suas proteínas degradadas durante o processo de industrialização do extrato, tornando o mesmo hipoalergênico. Isto é especialmente verdade com frutas e verduras mas pode ocorrer com qualquer alimento. Portanto, em uma situação onde o teste alérgico é negativo, apesar de uma história clínica fortemente sugestiva, deve-se repetir o teste alérgico com o alimento *in natura*, utilizando a técnica *prick/prick*. Com agulha apropriada, faz-se uma escarificação no alimento suspeito e, em seguida, com a mesma agulha, realiza-se a puntura na pele do paciente. A leitura é feita 15 a 20 minutos depois, como se faz no teste alérgico convencional.

Ao interpretar um teste alérgico deve-se levar em conta uma série de considerações: em crianças abaixo de dois anos, a reação de pápula e eritema geralmente é menor quando comparada com crianças maiores. Isto implica uma maior probabilidade de falso-negativo, principalmente nas crianças com menos de um ano de idade. Este fato provavelmente está relacionado a uma menor quantidade de IgE específica circulante, somado a uma baixa reatividade cutânea comum no lactente. O controle histamínico com pápula menor de 5mm de diâmetro indica a presença de baixa reatividade cutânea, que pode estar relacionada com o uso de anti-histamínicos. O uso de corticóide oral por um curto período não afeta a reatividade cutânea. Mas isto pode ocorrer quando o teste alérgico é aplicado sob uma pele tratada com corticóide tópico ou, quando o corticóide sistêmico é usado por tempo prolongado.

É importante lembrar que o teste cutâneo por via intradérmica não é recomendado para avaliação de alergia alimentar. Ele aumenta muito o índice de falso-positivo, pode induzir reações sistêmicas graves, inclusive com casos de óbitos já relatados na literatura. Por outro lado, testes cutâneos de oclusão (*patch test*) podem ser usados em associação com o teste alérgico convencional para aumentar a acurácia do diagnóstico de alergia alimentar. Este procedimento é realizado principalmente em pacientes com dermatite atópica, onde ocorrem reações mediadas por IgE, mas, também, está presente um componente de imunidade celular mediado por linfócitos T.

Uma outra indicação do teste alérgico é auxiliar na escolha da fórmula láctea a ser utilizada como substituto do leite de vaca em crianças com diagnóstico confirmado de alergia mediada por IgE a este alimento. Utilizando diferentes leites *in natura*, verificou-se que o teste cutâneo é útil na seleção do substituto do leite de vaca, tendo em vista que um teste alérgico negativo indica uma alta probabilidade de que o paciente irá tolerar o leite substituto sem apresentar o quadro clínico induzido pelo leite de vaca.

IgE Específica *in vitro* (RAST)

A medida de anticorpos da classe IgE específicos para os alimentos suspeitos (*RAST*) também pode auxiliar no diagnóstico de alergia alimentar. Estes testes geralmente são considerados menos sensíveis do que os testes alérgicos e, na melhor das hipóteses, equivalente a eles, quando a sua positividade atinge o grau 3 ou 4. Portanto, *RAST* fracamente positivo (grau 1 ou 2) tem pouco valor para o diagnóstico de alergia alimentar. Além disso, eles são mais dispendiosos do que o teste alérgico convencional. Por estes motivos, o seu uso rotineiro deve ser desencorajado.

No entanto, em algumas situações específicas, este exame pode ser útil. Um exemplo clássico é o paciente com dermatite atópica grave, envolvendo uma grande extensão de área corporal, impedindo a realização do teste alérgico por puntura. Pacientes com dificuldade em suspender o anti-histamínico, e aqueles que apresentam um quadro de dermografismo importante, também representam situações em que se pode optar pela realização do *RAST*. Além disso, ele pode ser o método diagnóstico de escolha naqueles pacientes que apresentam reações muito graves, desencadeadas com uma quantidade mínima de antígeno, indicativo de risco elevado para reação sistêmica, mesmo durante o teste alérgico.

Mais recentemente verificou-se que medidas da IgE específica utilizando o sistema *Cap-RAST* (Pharmacia®) é útil para o diagnóstico de alergia alimentar. Foi demonstrado que ao se quantificar a IgE para um determinado alimento, aumenta-se o valor preditivo positivo do exame, e conseqüentemente a acurácia do diagnóstico de alergia alimentar, tornando desnecessário realizar teste de provocação com o alimento em questão em um número considerável de pacientes (Tabela 21.3). Em outras palavras, se o paciente apresenta uma IgE para ovo maior que 6KU/L, para leite de vaca maior que 32KU/L, para amendoim maior que 15KU/L e para peixe maior que 20KU/L, a possibilidade de acerto no diagnóstico de alergia alimentar

é de 95%. Infelizmente não foi possível chegar a um valor preditivo positivo aceitável quando outros alimentos foram testados.

Tabela 21.3
Valor Preditivo Positivo (VPP) p/ Alergia Alimentar Utilizando IgE Específica Medida pelo "CAP-System", Pharmacia®

	VPP	
Alimento	>95%	>90%
Ovo	6*	2
Leite	32	23
Amendoim	15	9
Peixe	20	9,5
Soja	melhor VPP = 50% em 65KU/L	
Trigo	melhor VPP = 75% em 100KU/L	

* KU/L de IgE/ml.

Outro exame utilizado para diagnóstico de alergia alimentar mediada por IgE é a medida da liberação de histamina por basófilos periféricos e mastócitos intestinais. Estudos indicam que estes exames são correspondentes ao teste alérgico e ao RAST quando comparados com teste de provocação duplo-cego. No entanto, este procedimento é dispendioso, difícil de ser realizado, pouco acessível em nosso meio e, por isso, é utilizado apenas em nível de pesquisa.

Exames Relacionados com Quadro Clínico Não Mediado por IgE

Até o momento nenhum exame laboratorial demonstrou ser eficaz na identificação de alergia alimentar não mediada por IgE. Apesar de inúmeros exames não específicos mostrarem um certo grau de anormalidade, eles não permitem chegar ao diagnóstico de alergia alimentar. Eosinofilia periférica está presente em 50% dos pacientes com gastroenterite eosinofílica. Uma neutrofilia com desvio para esquerda freqüentemente é encontrada em pacientes com enterocolite induzida por proteínas alimentares. A pesquisa de eosinófilos nas fezes também pode estar positiva nestes pacientes, bem como naqueles que apresentam quadro de proctite ou gastroenterite eosinofílica alérgica. Anticorpos específicos da classe IgG para diferentes antígenos alimentares constituem uma resposta fisiológica normal e não têm valor preditivo positivo para o diagnóstico de alergia alimentar. No entanto, anticorpos IgA antigliadina e anti-reticulina parecem correlacionar-se, de forma bastante satisfatória, com a presença de doença celíaca.

Síndromes de malabsorção e gastroenterite eosinofílica geralmente requerem endoscopia com biópsia para se chegar ao diagnóstico de certeza. O exame deve ser realizado enquanto o paciente está exposto ao alimento suspeito e deve ser repetido após várias semanas de dieta de exclusão. Na síndrome de malabsorção, a atrofia das vilosidades intestinais pode ser parcial ou completa e pode ocorrer de forma localizada, intercalando-se com áreas de intestino normal. Conseqüentemente, múltiplas biópsias em diferentes regiões são necessárias para excluir o diagnóstico, especialmente quando se trata de lactente. A dosagem do hidrogênio expirado e a medida da absorção da D-xilose podem ser usadas no diagnóstico da deficiência das dissacaridases. Pacientes com suspeita de hemossiderose pulmonar podem ser submetidos a lavado broncoalveolar com pesquisa de hemossiderina em macrófagos. Se o resultado não for conclusivo, pode-se realizar biópsia pulmonar. Por fim, pacientes que apresentam colites e enterocolites induzidas por alimentos podem necessitar de uma provocação alimentar.

Dieta de Exclusão

Suspender o alimento é a primeira medida a ser feita no paciente com forte suspeita de alergia alimentar. No entanto, o sucesso desta medida depende de uma série de fatores. A exclusão correta do antígeno e a habilidade do paciente em manter uma dieta livre de todos alimentos que contêm o antígeno em questão é de fundamental importância. Outros fatores associados que podem agravar os sintomas também devem ser considerados. A criança asmática pode ter seus sintomas respiratórios exacerbados se apresentar uma infecção viral durante a dieta de exclusão. Da mesma forma, pacientes com dermatite atópica infectados com *Staphylococcus aureus* podem manter os sintomas cutâneos a despeito de uma dieta de exclusão. Devemos lembrar também que pacientes com sintomas gastrointestinais induzidos por alimentos podem apresentar alergia a múltiplos antígenos, fato que dificulta a dieta de exclusão. Além disso, a melhora dos sintomas durante uma dieta de exclusão muitas vezes não permite se firmar o diagnóstico de alergia alimentar. Um lactente com sintomas gastrointestinais e suspeita de alergia ao leite de vaca pode apresentar melhora clínica com o uso de leite de soja se ele for portador de intolerância à lactose.

Portanto, a interpretação da exclusão de um determinado alimento não é tão simples como pode parecer. De qualquer forma, se todos os fatores que afetam a interpretação clínica forem excluídos, a melhora dos sintomas, durante a eliminação do alimento suspeito, é bastante sugestiva de alergia alimentar. No entanto, recomenda-se, nesses casos, realizar teste de provocação com o alimento suspeito. Por outro lado, quando os sintomas persistem durante uma dieta de exclusão adequada, isto praticamente afasta a possibilidade de alergia alimentar.

Teste de Provocação com Alimentos

O teste de provocação com alimentos pode ser realizado de forma aberta (o paciente e o médico estão cientes da ingestão do alimento), cego simples (o paciente desconhece, mas o médico tem conhecimento da ingestão do alimento) e duplo-cego (tanto o médico quanto o paciente não sabem da ingestão do alimento suspeito). O teste de provocação aberto é o mais utilizado e consiste em introduzir o alimento suspeito após uma a duas semanas de exclusão. O teste negativo afasta a suspeita de alergia alimentar. No entanto, o teste positivo deve ser reproduzido duas ou três vezes para que se possa considerar o paciente alérgico ao alimento em questão. Salientamos, no entanto, que o teste de provocação aberto acarreta em um alto índice de falso-positivo, pois estando o paciente e a família cientes da ingestão do alimento, tendem a interpretar qualquer sintoma, por menor e mais inespecífico que seja, como sendo relacionado ao alimento testado. Portanto, mais uma vez aqui, o teste de provocação aberto deve ser interpretado com cautela e sempre com um certo grau de ceticismo, para não rotular erroneamente o paciente como sendo portador de alergia alimentar.

O teste de provocação duplo-cego placebo controlado (TPDCPC) é considerado o padrão ouro no diagnóstico de alergia alimentar e vem sendo usado com sucesso nos últimos 20 anos, tanto em adultos, como em crianças. No entanto, isto não significa que todo paciente com suspeita de alergia alimentar deva ser submetido a um TPDCPC. Seguindo um organograma adequado para o diagnóstico de alergia alimentar, apenas uma pequena porcentagem dos pacientes necessitará realizar este procedimento (Fig. 21.3). É importante lembrar, entretanto, que através da utilização do TPDCPC em larga escala, foi possível esclarecer inúmeros aspectos do quadro clínico e epidemiológico da alergia alimentar. Verificou-se, por exemplo, que apenas 30% dos pacientes com suspeita de alergia alimentar têm o seu diagnóstico confirmado após realização do TPDCPC. É um procedimento com elevada sensibilidade e especificidade, acima de 95%, além de ser altamente reproduzível.

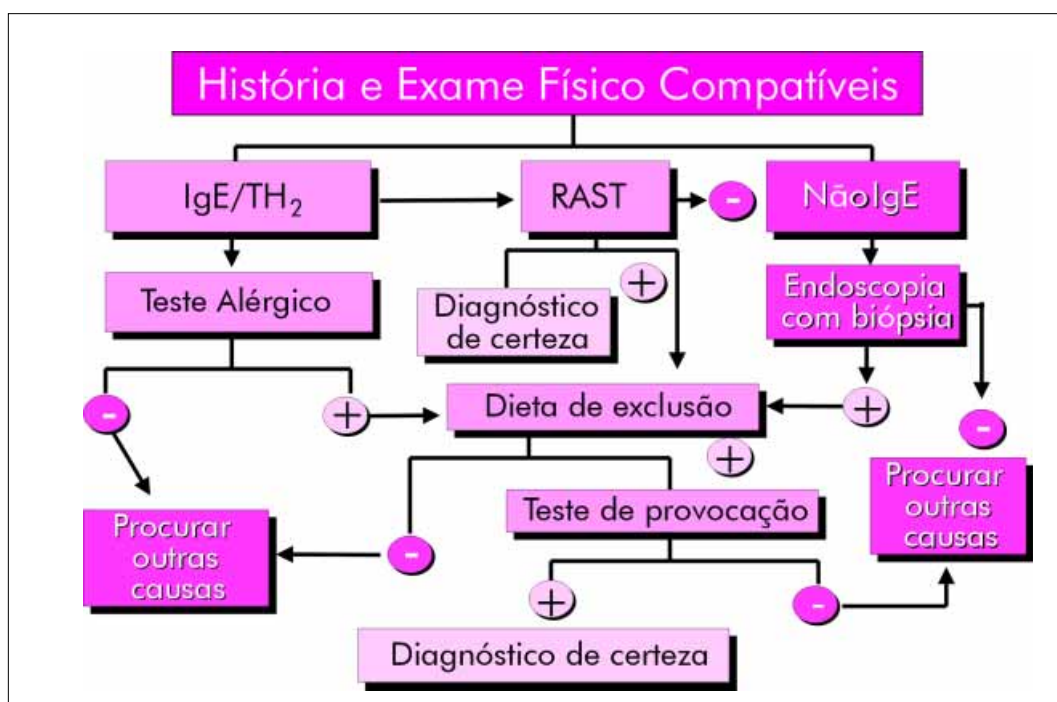



Fig. 21.3 — *Diagnosticando alergia alimentar.*

A realização do TPDCPC requer uma equipe de profissionais especialmente treinados incluindo médicos, enfermeiras e nutricionistas. O paciente é orientado a suspender o alimento suspeito por duas semanas, evitando o uso de medicamentos que possam interferir na provocação como anti-histamínicos e corticóides. Se a queixa principal for relacionada com o trato respiratório, deve-se também suspender os broncodilatadores. Embora o TPDCPC possa ser realizado no consultório, na maioria das vezes ele é feito em nível hospitalar, em regime de semi-internação. O paciente é admitido pela manhã, em jejum, quando é feito um exame físico completo. Pode-se repetir o teste alérgico para o alimento a ser testado e, em seguida, obtém-se um acesso venoso que é mantido com um cateter heparinizado para eventuais infusões de medicações de emergência. Essas medicações devem estar disponíveis, as suas doses pré-determinadas, e o local da provocação deve estar equipado para uma eventual emergência que, embora rara, pode ocorrer. Em mais de 150 TPDCPC, tivemos a oportunidade de enfrentar uma situação crítica em pelo menos duas ocasiões.

Em seguida, o alimento suspeito é oferecido de forma duplo-cego, em doses crescentes, com intervalos que variam conforme a patologia a ser analisada. Em caso de sintomas mediados por IgE, o intervalo entre as doses pode ser de 15 a 30 minutos, podendo chegar até várias horas entre uma dose e outra nos casos de gastroenterite eosinofílica. De qualquer forma, a dose total de antígeno liofilizado deve ser de pelo menos 10 gramas, e no caso de alergia gastrointestinal no mínimo 0,6g/kg. Caso o paciente não apresente qualquer reação no fim do teste, oferece-se o alimento testado de forma aberta, afastando com isso a possibilidade de um teste falso-negativo. A Fig. 21.4 mostra a nossa experiência com TPDCPC. Nota-se uma maior positividade em crianças abaixo de dois anos, compatível com os dados da literatura. A maior incidência de sintomas respiratórios durante a provocação provavelmente indica o tipo da população estudada tendo em vista que 70% dos pacientes atendidos em nosso serviço são portadores de doenças respiratórias.

Diagnóstico	Freqüência	%	TPDCPC Positivo
Asma	75	85,2	(14,7%)
Dermatite Atópica	28	31,8	(25,0%)
Rinite Alérgica	45	51,1	(8,9%)
Conjuntivite Alérgica	9	10,2	(22,2%)
Alergia Gastrointestinal	6	6,8	(50,0%)

Faixa Etária (anos)	Total de Pacientes	TPDCPC Positivos
< 2	18	6 (33,3%)*
2 a 7	41	6 (14,6%)
> 7	29	2 (6,9%)
Total	88	14 (15,9%)

TPDCPC = Teste Provocação Duplo-Cego Placebo Controle (*) $p < 0,05$

Fig. 21.4 — *123 testes de provocação duplo-cego placebo controlado em 88 pacientes com suspeita de alergia alimentar.*

Durante o TPDCPC, principalmente naqueles pacientes portadores de asma, pode-se realizar concomitantemente provas de função pulmonar seriadas, no intuito de relacionar os sintomas respiratórios com a ingestão do alimento. Embora controverso, também podemos realizar teste de provocação com metacolina, pré e pós-ingestão do alimento, para verificar se houve um aumento da hiper-reatividade brônquica. Pacientes portadores de anafilaxia e sintomas que podem levar a um risco de vida só devem realizar TPDCPC se a história e exames laboratoriais não permitirem chegar ao agente causal. Da mesma forma, esses pacientes nunca devem reintroduzir o alimento sem uma supervisão adequada, devendo fazê-lo de preferência no nível hospitalar.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Considerando a grande variedade de queixas atribuídas à alergia alimentar, a discussão sobre o diagnóstico diferencial de reações adversas a alimentos pode parecer uma tarefa complexa. Entretanto, como em qualquer outra patologia, uma história clínica cuidadosa e um exame físico bem feito geralmente determinam aqueles pacientes que têm maior probalidade de apresentar alergia alimentar. A Tabela 21.4 mostra as inúmeras possibilidades de diagnóstico diferencial que podem simular um quadro de alergia alimentar.

Um grande número de doenças gastrointestinais pode se apresentar com sintomas sugestivos de alergia alimentar como vômito, dor abdominal e diarréia, às vezes acompanhados de anemia e infiltrados pulmonares. Partindo-se do princípio de que o lactente, com freqüência, se alimenta apenas de leite de vaca, o médico mais desavisado pode ser levado a acreditar que estes sintomas estão relacionadas com alergia ao leite. No período neonatal, o volume excessivo de cada mamada pode resultar em vômitos pós-alimentares. Anormalidades estruturais como hérnia de hiato, refluxo gastroesofágico, estenose hipertrófica do piloro e mais raramente fístula traqueoesofágica, podem se apresentar na forma de vômitos recorrentes, pós-alimentares, às vezes associados a infiltrados pulmonares decorrentes de aspiração. Doença de Hirschsprung

Tabela 21.4
Diagnóstico Diferencial de Reações Adversas a Alimentos

Gastrointestinais	Hérnia de hiato Refluxo gastroesofágico Estenose hipertrófica do piloro Fístula traqueoesofágica Doença de Hirschsprung Deficiência de lactase Galactosemia Fenilcetonúria Úlcera péptica Patologias da vesícula biliar Fibrose cística
Aditivos Alimentares	Tartrazina e outros corantes Metabissulfito Benzoatos Salicilatos Aspartame
Contaminantes	Toxinas Bactérias Fungos Metais pesados Dermatofagóide
Farmacológicos	Cafeína Teobromina (chocolate) Histamina Tiramina Serotonina Álcool

pode se tornar sintomática no período neonatal, quando a criança evolui com diarréia, vômito, irritabilidade e taquipnéia secundária à distensão abdominal. Em crianças maiores e adultos, a úlcera péptica, a colecistite e colelitíase, podem se apresentar na forma de dor abdominal e vômitos pós-alimentares. Nestes casos, alguns alimentos podem exacerbar estes sintomas, sugerindo um quadro de hipersensibilidade.

Várias deficiências enzimáticas geralmente estão associadas à flatulência, cólicas e diarréia, secundárias à ingestão de produtos que contêm determinados carboidratos. Deficiência secundária de lactase ocorre, freqüentemente, após um quadro de gastroenterite bacteriana ou viral. Além disso, deficiência congênita de lactase é mais freqüente em certos grupos raciais como negros e asiáticos, cuja incidência pode chegar até a 80% dos indivíduos. A presença de substâncias redutoras nas fezes e um teste do hidrogênio expirado positivo facilitam o diagnóstico destas patologias. Doenças metabólicas como a galactosemia e a fenilcetonúria podem evoluir com vômitos e diarréia, associados à irritabilidade, após ingestão de leite. Insuficiência pancreática, como ocorre em pacientes portadores de fibrose cística, pode ser confundida com uma enteropatia induzida por alimento. Portanto, toda criança com quadro clínico de má absorção, especialmente quando achados pulmonares estão presentes, deve ser submetida a um teste de suor para se excluir fibrose cística, antes de se considerar o diagnóstico de alergia alimentar.

Numa sociedade industrializada, uma grande variedade de corantes e conservantes alimentares é freqüentemente encontrada. Destes, o metabissulfito é o que mais causa sintomas clínicos. Ele está presente em uma variedade enorme de produtos industrializados como sucos

de frutas, refrigerantes, vinho, cerveja e, freqüentemente, são aplicados a vegetais, saladas e frutos do mar para preservar o seu sabor e manter uma aparência de alimento fresco. A ingestão de metabissulfito pode desencadear uma crise de broncoespasmo, provocar vômito, urticária e, em alguns casos, pletora, hipotensão e choque. Outros aditivos alimentares como glutamato monossódico, nitratos, benzoatos e aspartame raramente causam sintomas clínicos e o diagnóstico de intolerância a estes aditivos geralmente é superestimado. O mesmo ocorre com a tartrazina. Inicialmente acreditava-se que ela podia causar sintomas respiratórios e cutâneos com freqüência. No entanto, mais recentemente, estudos indicam que este corante, mesmo em pacientes alérgicos à aspirina, raramente causa sintomas clínicos significativos.

Várias toxinas produzidas por bactérias, fungos e algas têm sido associadas a sintomas gastrointestinais importantes. Da mesma forma, alimentos contaminados com bactérias como *Salmonella sp, Shigella sp, E. coli* e *Campylobacter sp* podem causar sintomas gastrointestinais que se confundem com alergia alimentar. O mesmo pode ocorrer com diversas parasitoses intestinais, em especial a giardíase. Alimentos contaminados com fungos têm sido responsabilizados por causar uma variedade de sintomas em indivíduos sensíveis. No entanto, com a exceção da asma ocupacional em trabalhadores da indústria de queijos, existem poucas evidências na literatura médica que sustentam esta afirmação. Mais recentemente verificou-se que alimentos contaminados com dermatofagóide, principalmente a farinha de trigo, podem induzir reações sistêmicas em pacientes sensíveis e tal fato parece ser mais prevalente em países de clima tropical.

Uma grande variedade de alimentos contém substâncias vasoativas capazes de induzir sintomas gastrointestinais e neurológicos. Destes, o mais consumido é a cafeína que, quando ingerida em altas doses, pode levar à irritabilidade, taquicardia, cefaléia, insônia, náusea, dor abdominal e diarréia. A Tabela 21.5 mostra a variedade de alimentos que podem conter histamina e tiramina, duas substâncias vasoativas freqüentemente encontradas. A histamina presente nestes alimentos, principalmente nos peixes e frutos do mar, resulta de uma decarboxilação da histidina induzida por bactérias presentes em alimentos inadequadamente refrigerados. Além disso, alguns alimentos possuem propriedades capazes de liberar histamina, como o morango, tomate, chocolate, frutas cítricas e etanol. No entanto, os estudos que demonstram a liberação de histamina por estes alimentos apresentam resultados conflitantes. Tiramina é uma outra substância vasoativa encontrada em uma série de alimentos como queijos, abacates, picles e algumas frutas. Náusea, vômito e cefaléia podem ocorrer após ingestão de alimentos que contêm esta substância. Alguns pacientes que fazem uso de inibidores da monoaminooxidase (antidepressivos, isoniazida etc.) quando ingerem alimentos com tiramina podem apresentar cefaléia importante, rigidez de nuca e até hemorragia intracraniana, secundária à crise hipertensiva.

Tabela 21.5
Alimentos que Contêm Substâncias Vasoativas

Alimento	*Histamina (μg/ml)*	*Tiramina (μg/ml)*
Queijos	até 1.330	até 2.120
Vinho	20	0-25
Cerveja	—	2-11
Chocolate	—	25
Enlatados	10-250	—
Picles	—	3.000
Espinafre	37,5	—
Tomate	22	—
Peixes	até 50	—

A prevalência de reação adversa a aditivos alimentares é desconhecida mas estas reações provavelmente são muito mais raras do que se imagina. Portanto, diante de um paciente com sintomas relacionados a um determinado alimento, não se deve firmar o diagnóstico de alergia alimentar de forma precipitada. O diagnóstico de alergia alimentar deve ser respaldado em critérios científicos rigorosos e não deve ser baseado em queixas subjetivas ou em estudos não controlados.

TRATAMENTO

Até o presente momento, o único tratamento eficaz para pacientes portadores de alergia alimentar é a eliminação do alimento da dieta. A prescrição de dieta de exclusão deve ser feita com a mesma consideração e preocupação com que se prescreve qualquer medicação, pois, pode resultar em efeitos colaterais importantes. Dietas de exclusão podem levar à desnutrição e mau hábito alimentar, especialmente se um grande número de alimentos é eliminado. Não é uma tarefa tão fácil quanto parece. O antígeno alimentar pode estar oculto em uma grande variedade de alimentos. O paciente e seus familiares devem ser orientados a ler adequadamente os rótulos dos diferentes alimentos industrializados. O leite, por exemplo, pode aparecer nos rótulos de várias formas: caseína, caseinato, soro, lactoalbumina, sabor natural, sabor de caramelo, proteína hidrolisada etc. Apesar de todo cuidado, a ingestão acidental ocorre com freqüência. Queijo de soja, sardinha enlatada e salsicha já levaram pacientes alérgicos a leite de vaca a apresentar reação sistêmica, às vezes com risco de vida. Nós já tivemos oportunidade de presenciar uma reação anafilática em uma criança de nove anos, alérgica a leite de vaca, que iniciou com sintomas minutos após ingestão de salsicha de frango. Apesar dos rótulos de alimentos industrializados à base de proteína animal não indicarem a presença de proteínas do leite, elas geralmente estão presentes. Aos preparados industrializados de frango, peru e carne de porco geralmente são adicionados leite que inibe o odor desagradável decorrente da industrialização destes produtos. Portanto, deve-se sempre ter em mente a complexidade de se realizar uma dieta de exclusão adequada, sendo muitas vezes necessário o suporte de um nutricionista. A dieta de exclusão geralmente impõe uma carga muito grande para família e um estigma para a criança. Infelizmente, a grande maioria de pacientes submetidos a esta forma de terapia nunca teve a sua alergia alimentar comprovada por meios objetivos, dentro de critérios cientificamente corretos.

Ao orientar uma dieta de exclusão deve-se considerar a possibilidade de reações cruzadas com alimentos da mesma família (Tabela 21.6). Estudos com TPDCPC indicam que estas reações cruzadas são muito mais raras do que se pensa e de uma maneira geral não se deve excluir todos os alimentos de uma mesma família. Deve-se lembrar que, com freqüência, o paciente apresenta teste alérgico positivo para alimentos da mesma família, mas isto não se correlaciona com a clínica. Na maioria das vezes, os sintomas são bastante específicos para um determinado alimento. Uma exceção a este raciocínio é o leite de vaca. No Brasil, convencionou-se tratar crianças com alergia ao leite de vaca com leite de cabra, desconhecendo-se o alto índice de reação cruzada. As proteínas do leite de vaca são muito semelhantes às do leite de cabra e não há na literatura publicação de ensaios clínicos que indiquem o leite de cabra como substituto para os casos de alergia a leite de vaca. Além disso, estudos mostram que a IgE específica para o leite de vaca, produzida por pacientes alérgicos, também reage ao leite de cabra. Infelizmente, em nosso meio a prescrição de leite de cabra como tratamento de alergia a leite de vaca se baseia em fatores culturais e folclores populares sem uma indicação científica precisa. Portanto, pacientes alérgicos a leite de vaca devem receber como substituto um leite vegetal que apresenta uma possibilidade de reação cruzada bem menor.

Uma outra alternativa para substituir o leite de vaca é a prescrição de leites tidos como hipoalergênicos. A *Food and Drug Administration* (FDA) junto com a Academia Americana de Pediatria recomendam que para uma fórmula ser considerada hipoalergênica é necessário que

Tabela 21.6
Reações Cruzadas entre Alimentos da Mesma Família

Proteína	*Alimento*	*Reação Cruzada*	*Porcentagem*
Animal	ovo	carne de frango	< 5%
	leite vaca	carne de boi	~ 10%
	leite vaca	leite de cabra	> 90%
	carne de boi	carneiro	~ 50%
	peixe	outros peixes	> 50%
Vegetal	amendoim	leguminosas	< 10%
	amendoim	nozes/castanhas	~ 35%
	nozes	outras nozes/castanhas	> 50%
	soja	leguminosas	< 5%
	trigo	outros cereais	~ 25%

suas principais proteínas tenham sido modificadas, no intuito de reduzir a sua antigenicidade, de forma que 90% dos pacientes alérgicos à proteína principal toleram a formulação sem sintomas. As únicas formulações disponíveis em nosso meio que preenchem estes critérios são aquelas que contêm proteínas extensamente hidrolisadas (Alfaré®, Progestimil®). O comitê de nutrição da Academia Americana de Pediatria adverte que, até o momento, não existem estudos bem controlados, duplo-cego, que suportem o uso de fórmulas parcialmente hidrolisadas (Nan H.A®) no tratamento ou na prevenção de alergia ao leite de vaca.

Excepcionalmente, crianças alérgicas ao leite de vaca podem apresentar reações mesmo com as fórmulas extensamente hidrolisadas. Nestas raras situações podem-se utilizar fórmulas a base de aminoácidos (Neocate® EleCare®). Salientamos que todas estas formulações são dispendiosas e de paladar ruim, sendo reservadas àqueles pacientes que, por algum motivo, não toleraram o leite de soja, que deve ser sempre a primeira opção nos casos de alergia a leite animal.

Mais recentemente, estudos indicam que a tioredoxina poderia ter um papel no tratamento de crianças com alergia alimentar, especialmente aquelas alérgicas ao leite de vaca. A tioredoxina é uma proteína com alta capacidade catalítica. Esta proteína é capaz de degradar a β-lactoglobulina, principal antígeno responsável pela alergia ao leite de vaca. Estudos recentes indicam que a tioredoxina diminui a alergenicidade do leite, aumentando a sua digestibilidade. Estes achados abrem uma perspectiva interessante para o tratamento da alergia alimentar, embora, estudos controlados, duplo-cego, ainda precisam ser feitos.

Da mesma forma, começa-se a avaliar o papel de probióticos na alergia alimentar. Como se sabe a microflora gastrointestinal tem um importante papel nas defesas locais. Lactobacilos promovem respostas imunes, antígeno-específicas, principalmente às custas de IgA, prevenindo alterações de permeabilidade e diminuindo a absorção de antígenos potencialmente capazes de induzir reações alérgicas. Estudos recentes indicam que o uso de bactérias probióticas em pacientes com dermatite atópica e alergia alimentar, diminui o processo inflamatório presente no intestino e pode ter um papel importante no tratamento da alergia alimentar. No entanto, aguardam-se estudos bem controlados e com um número suficiente de pacientes que darão uma dimensão da real aplicabilidade deste produto.

Ainda dentro do manejo da criança com alergia alimentar lembramos que a aplicação de vacina anti-sarampo ou tríplice viral (MMR) não está contra-indicada em pacientes alérgicos a ovo. Estudos controlados indicam que a reação vacinal não foi mais freqüente nestes pacientes quando comparados com crianças normais. Estes estudos indicam que o teste cutâneo realizado com a própria vacina não possui valor preditivo de reação e, portanto, não deve ser utilizado

como critério para vacinar ou não a criança alérgica a ovo. Parece que a gelatina contida na vacina tríplice viral, bem como em outras vacinas, é um dos principais agentes responsáveis por reações sistêmicas não estando, portanto, relacionada com alergia alimentar. Da mesma forma, estudos semelhantes foram realizados com vacinas contra o vírus *Influenza*, indicando que esta também é segura e não deve ser contra-indicada em crianças alérgicas a ovo. No entanto, como esta vacina muda sua constituição a cada ano, a sua aplicação é considerada segura quando o conteúdo de ovalbumina/ovomucóide não ultrapassa a concentração de 1,2mg/ml. Estudos semelhantes ainda não foram realizados com a vacina contra a febre amarela. Acreditamos que se a concentração de proteínas do ovo estiver abaixo de 1,2mg/ml, os resultados serão semelhantes àqueles encontrados para a vacina contra o vírus *Influenza*.

Medidas para prevenir que uma criança desenvolva alergia alimentar estão se tornado cada vez mais populares (Fig. 21.5). O uso de aleitamento materno exclusivo por seis meses e, quando isto não é possível, a substituição dele por fórmula de hidrolisados protéicos, têm-se mostrado eficazes em diminuir a incidência de alergia alimentar. Como as proteínas dos principais alimentos causadores de alergia alimentar podem ser secretadas pelo leite materno, o bebê pode se sensibilizar mesmo fazendo uso de leite materno exclusivo. Estudos indicam que o aleitamento materno exclusivo associado à uma dieta hipoalergênica na mãe é mais eficaz em diminuir a incidência de alergia alimentar. Deve-se, portanto, orientar a mãe a não fazer uso de leite de vaca, ovo e seus derivados durante a amamentação, tendo em vista que estes são os principais alimentos causadores de alergia alimentar em nosso meio. Essa orientação deve ser restrita àquelas situações em que há um alto risco do bebê desenvolver alergia alimentar. Dieta hipoalergênica nos últimos meses de gravidez não encontra, até o momento, respaldo convincente na literatura e, pelo menos por enquanto, deve ser desencorajada.

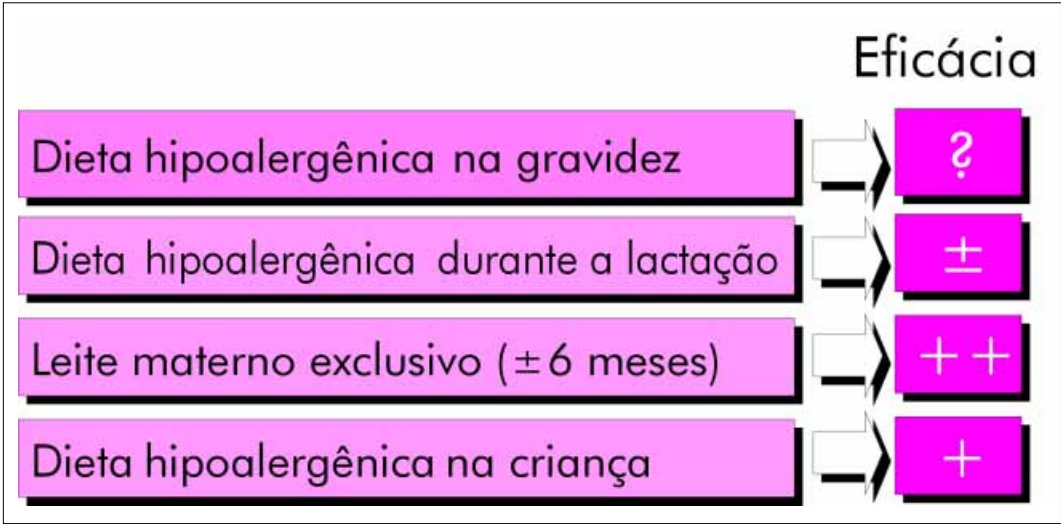



Fig. 21.5 — *Prevenção primária na alergia alimentar.*

Medicamentos como anti-histamínicos H_1 e H_2, cetotifeno, corticóides, cromonas, e anti-leucotrienos têm sido usados na tentativa de modificar os sintomas alérgicos induzidos por alimentos. O uso de anti-histamínicos pode mascarar parcialmente os sintomas gastrointestinais e cutâneos e, de uma maneira geral, a sua eficácia é mínima. Corticóides orais são geralmente eficazes em qualquer doença crônica mediada por IgE, como na dermatite atópica, asma e gastroenterite eosinofílica alérgica. No entanto, muitas vezes os seus efeitos colaterais são intensos a ponto de tornar esta terapia inaceitável. Durante algum tempo usou-se cromo-

glicato dissódico numa tentativa de tratar alergia alimentar, mas estudos bem controlados falharam em mostrar uma eficácia desta medicação no tratamento destes pacientes.

Por muitos anos acreditou-se que o uso da imunoterapia era ineficaz no tratamento de pacientes portadores de alergia alimentar. A partir do início da década de 1990, estudos bem controlados começaram a demonstrar que esta forma de tratamento poderia ser útil nos casos de alergia alimentar. No entanto, apesar de uma melhora clínica satisfatória, estes ensaios clínicos foram marcados por um alto índice de reações sistêmicas, anafiláticas, inclusive com relato de óbito. Estas reações eram quatro vezes mais freqüentes quando comparadas com as reações da imunoterapia convencional para ácaro e pólen. De fato, apenas uma pequena porcentagem dos pacientes conseguiu tolerar doses adequadas de antígenos alimentares por um tempo prolongado. Estes dados são inaceitáveis para os padrões atuais da prática médica. Por isso, estratégias alternativas para tratar pacientes com alergia alimentar começaram a ser exploradas. Uma destas estratégias envolve a mutação dos epitopos antigênicos, ou seja, aquela fração da proteína alimentar que se liga à IgE. Portanto, esta proteína recombinante modificada pode ser capaz de dessensibilizar o paciente sem o risco de induzir reações sistêmicas graves. O uso de anticorpos anti-IgE também constitui uma promessa de terapia eficaz nos pacientes com alergia alimentar mediadas por IgE. Anticorpos anti-IgE levam a uma diminuição progressiva da IgE total circulante e, conseqüentemente, à redução dos sintomas por ela induzidos. É possível que a terapia anti-IgE possa reduzir temporariamente as reações alérgicas de tal modo que a dessensibilização com a imunoterapia convencional possa ser feita sem o risco de reações colaterais importantes. Entretanto, seja qual for a forma de imunoterapia, muito ainda precisa ser feito para torná-la disponível para o paciente. Estudos futuros devem documentar a sua eficácia, a sua segurança, a dose ideal a ser utilizada, o tempo de tratamento e os seus efeitos a longo prazo.

HISTÓRIA NATURAL

Estudos prospectivos sobre as reações induzidas por alimento indicam que 80% delas iniciam no primeiro ano de vida. Da mesma forma, a maioria das crianças desenvolve tolerância ao alimento por volta dos três anos. Apesar de os lactentes serem mais propensos a desenvolver tolerância alimentar, as crianças maiores e os adultos também podem perder a sua reatividade se o alimento em questão é identificado corretamente e eliminado de forma eficaz da dieta. Aproximadamente 1/3 das crianças maiores e adultos perdem a sua reatividade clínica após um ou dois anos de dieta de exclusão. Apesar disto, o teste alérgico e a dosagem de IgE específica permanecem positivos e não são preditivos da perda da reatividade clínica. A gravidade da reação inicial não parece se correlacionar com o desenvolvimento de tolerância, mas sim com o sucesso da dieta de exclusão e o alimento responsável pelos sintomas. Os pacientes alérgicos ao amendoim, castanhas, peixes e frutos do mar raramente desenvolvem tolerância, quando comparados àqueles alérgicos a leite, ovo, trigo e soja.

CONCLUSÃO

Aproximadamente 2% da população geral é afetada por algum tipo de alergia alimentar. Pacientes suspeitos devem ser adequadamente diagnosticados através de uma avaliação cuidadosa que inclui uma história precisa e exames apropriados para cada caso. Deve-se sempre ter em mente a diferença entre sensibilidade alimentar assintomática e sintomática, sendo muito importante a interpretação adequada do teste alérgico e da medida de IgE específica. O teste de provocação duplo-cego é uma arma importante e imprescindível em algumas situações, embora o diagnóstico de certeza possa ser obtido em muitos pacientes, sem a necessidade de utilizá-lo.

Para os céticos que não acreditam em alergia alimentar, os dados apresentados demonstram claramente a habilidade de proteínas alimentares de produzirem reações imunológicas.

Por outro lado, para os entusiasmados que atribuem qualquer sintoma à alergia alimentar; estas observações devem encorajá-los a ser mais críticos de suas próprias conclusões.

BIBLIOGRAFIA

1. Bellioni-Businco B, Paganelli R, Lucenti P, Giampietro PG, Perbom H, Businco L. Allergenicity of goat's milk in children with cow's milk allergy. J Allergy Clin Immunol, 103:1191-4, 1999.
2. Bock SA, Sampson HA, Atkins FM, Zeiger RS, Lehrer S, Sachs M, Bush RK, Metcalfe DD. Double-blind, placebo-controlled food challenge (DBPCFC) as an office procedure: A manual. J Allergy Clin Immunol, 82:986-97, 1988.
3. Borges WG. Utilização do leite de cabra em crianças com alergia ao leite de vaca. Rev. Bras Alerg Imunopatol 18(2):46-49, 1995.
4. del Val G, Yee BC, Lozano RM, Buchanan BB, Ermel RW, Lee YM, Frick OL. Thiredoxin treatment increases digestibility and lowers allergenicity of milk. J Allergy Clin Immunol 103:690-7, 1999.
5. Fasano MB, Wood RA, Cooke SK, Sampson HA. Egg hypersensitivity and adverse reactions to measles, mumps and rubella vaccine. J Pediatr 120:878-81, 1992.
6. Ferrari FP, Rosário Filho NA. O papel do teste cutâneo na escolha do substituto do leite de vaca em quadros alérgicos. Rev Bras Alerg Imunopatol 22(3):70-76, 1999.
7. James JM, Zeiger RS, Lester MR, Fasano MB, Gern JE, Mansfield LE, Schwartz HJ, Sampson HA, Windom HH, Maachtinger SB, Kensing S. Safe administration of influenza vaccine to patients with egg allergy. J Pediatr 133:624-8, 1999.
8. Majamaa H, Isolauri E. Probiotics: A novel approach in the management of food allergy. J Allergy Clin Immunol 99:179-85, 1997.
9. Sampson HA. Food allergy. Part 1: Immunopathogenesis and clinical disorders. J Allergy Clin Immunol 103:717-28, 1999.
10. Sampson HA. Food allergy. Part 2: Diagnosis and management. J Allergy Clin Immunol 103:981-9, 1999.
11. Sampson HA, Ho DG. Relationship between food-specific IgE concentration and risk of positive food challenges in children and adolescent. J Allergy Clin Immunol 100:444-51, 1997.
12. Steinman HA. "Hidden" allergens in foods. J Allergy Clin Immunol 98:241-50, 1997.

CAPÍTULO 22

Reações Alérgicas a Drogas:
Considerações Gerais

Anete Sevciovic Grumach
Willy Sarti

INTRODUÇÃO

A maioria das reações adversas a drogas não envolve sensibilização específica imunológica. Tais reações não imunológicas incluem efeitos colaterais, toxicidade e outros efeitos farmacológicos. Com a finalidade de orientar a abordagem do médico frente às reações a drogas, podemos classificá-las em preveníveis e não preveníveis (Tabela 22.1).

Tabela 22.1
Classificação das Reações Adversas a Drogas

Preveníveis	*Exemplo*
toxicidade ou dose excessiva	gentamicina
efeitos colaterais em doses farmacológicas	tremores com salbutamol
interação medicamentosa	aminofilina com uso de macrolídeos
efeitos secundários indiretos mas não inevitáveis da ação farmacológica da droga	colite pseudomembranosa com o uso de clindamicina
Não Preveníveis	*Exemplo*
intolerância em indivíduos suscetíveis	tremores com salicilatos
idiossincrasia	hepatite com fenitoína
hipersensibilidade (alergia)	penicilina
psicogênica	lipotimias com aplicações injetáveis

As reações imunológicas a drogas foram descritas segundo as reações de hipersensibilidade de Gell e Coombs (Tabela 22.2) (vide Capítulo 1). Esta classificação é útil clinicamente no contexto da alergia a penicilina IgE específica, no entanto o seu uso é restrito a outras drogas. Por exemplo, as reações pseudo-alérgicas conhecidas às drogas antiinflamatórias não esteróides, meios de contraste e opiáceos podem se apresentar clinicamente por urticária imediata, angioedema, broncoespasmo, distúrbio gastrointestinal e colapso cardiovascular indistinguível da anafilaxia mediada por IgE; não necessitam de sensibilização prévia e não parecem estar relacionadas a alérgenos como haptenos ou antígenos completos.

Tabela 22.2 Classificação das Reações de Hipersensibilidade a Drogas segundo Gell e Coombs			
Tipo de Reações	*Descrição*	*Mecanismos Efetores Primários*	*Reações Clínicas*
I	hipersensibilidade imediata	IgE, basófilos, mastócitos	urticária, anafilaxia
II	citotóxico	IgG, IgM, complemento, SRE* induzida por drogas	anemia hemolítica, nefrite
III	doença por imune complexo	Ag-Ac e complemento	doença do soro, febre por drogas
IV	hipersensibilidade tardia Idiopática	linfócitos T sensibilizados ?	dermatite de contato erupções maculopapulares, dermatite esfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson

**SER — Sistema reticuloendotelial.*

Por definição, uma resposta de hipersensibilidade verdadeira a uma droga requer o desenvolvimento de uma resposta imune ao agente. Os fatores que potencialmente influenciam o desenvolvimento da alergia a drogas são a reatividade dos haptenos, padrões de exposição e infecção concomitante. A alergia a drogas ocorre com uma freqüência semelhante em indivíduos atópicos e não atópicos, embora possa haver uma predisposição familiar.

MECANISMO DAS ALERGIAS A DROGAS

As reações alérgicas correspondem a menos de 10% das reações adversas a drogas e cerca de 10% dos adultos relatam reação alérgica a medicamentos, portanto, a elucidação do verdadeiro mecanismo envolvido necessita ser estabelecida.

Ao contrário de outros alérgenos, as drogas, com algumas exceções (insulina, L-asparaginase, fatores de coagulação e soros heterólogos), apresentam um tamanho pequeno (<1.000d) e não são proteináceos. Desta forma, não podem reagir diretamente com as imunoglobulinas ou receptores de células T e devem ligar-se covalentemente a substâncias carreadoras, comumente peptídeos, para se tornarem imunogênicas; não são antígenos por si só, mas são denominadas haptenos. Algumas drogas, tais como os antibióticos betalactâmicos, são altamente reativas e rapidamente ligam-se a proteínas autólogas (penicilina). Outras drogas, não são reativas intrinsecamente com proteínas autólogas, mas, devem ser metabolizadas para se ligar ao carreador (sulfonamidas, fenitoínas, carbamazepina, dapsona e rifampicina). Variações individuais nas vias de metabolização podem contribuir para uma suscetibilidade individual de alergia a drogas.

O componente familiar pode envolver vias metabólicas e de processamento antigênico geneticamente determinados. Isto explicaria o fenômeno de hipersensibilidade a drogas em familiares, mas um certo padrão individual não seria herdado.

Múltiplos antígenos, derivados de drogas haptenizadas, têm o potencial de se desenvolverem nos vários tecidos. Uma resposta imune humoral, celular ou citotóxica específica a uma droga que está covalentemente ligada a um tecido tem o potencial de desenvolver danos. Por exemplo, a resposta imune a drogas ligadas a um tecido cutâneo ou a eritrócitos, pode levar a erupções cutâneas ou anemia hemolítica, respectivamente. A resposta também pode ocorrer contra a proteína carreadora, com quebra da tolerância e desencadeamento de uma doença auto-imune (lúpus eritematoso sistêmico induzido por drogas). No entanto, as respostas de hipersensibilidade de maior risco de vida e mais importantes à terapêutica são representadas pelas reações alérgicas mediadas por IgE.

Apesar de se reconhecer a ocorrência de vários mecanismos de hipersensibilidade, com poucas exceções, as formas antigênicas, as vias de processamento e a apresentação antigênica, ainda, não estão bem esclarecidas.

FATORES DE RISCO PARA O DESENVOLVIMENTO DE REAÇÕES A DROGAS

Fatores genéticos têm sido associados ao desenvolvimento de reações:

- Genes da resposta imune para IgE: com pouca evidência clínica;
- Associações com HLA — evidência limitada para nefrotoxicidade por ouro/penicilamina, necrólise epidérmica tóxica por sulfonamidas, agranulocitose induzida por levamisole e lúpus induzido por hidralazina;
- Determinantes do metabolismo da droga — polimorfismo do acetilador ou nível de enzimas microssomais como citocromo p450;
- Ocorrência mais freqüente no sexo feminino.

Outros fatores são ainda relatados como de risco:

- Doenças associadas — fibrose cística, infecção pelo HIV, infecção pelo vírus Epstein-Baar e leucemia linfocítica aguda;
- Terapêutica com drogas betabloqueadoras;
- Via de exposição prévia da droga (via parenteral de maior risco que a via oral);

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS DAS ALERGIAS ÀS DROGAS

REAÇÕES GENERALIZADAS IMEDIATAS

As reações generalizadas imediatas comumente ocorrem até uma hora após a administração da droga e a sua forma mais grave pode ser fatal. Reações imediatas a antiinflamatórios não esteróides podem ocorrer nas primeiras três horas após sua ingestão. Em geral, quanto mais precoce a instalação dos sintomas, maior a gravidade da reação. A anafilaxia implica risco de vida. Após a infusão intravenosa, o choque pode ser a manifestação inicial de uma reação generalizada imediata por um mecanismo IgE mediado (penicilina) ou desconhecido (meio de contraste radiológico, protamina). Após a recuperação da hipotensão, a urticária generalizada pode se tornar evidente; isto é, pode estar relacionada a uma maior perfusão do tecido cutâneo periférico. Em reações menos graves, os pacientes relatam prurido nas regiões plantares e genitália, seguidos de urticária generalizada, rubor e angioedema. A dor abdominal devido à liberação de mediadores pode ser acompanhada de flatulência e diarréia. O broncoespasmo agudo ou edema de faringe ocorrem durante reações imediatas e podem acompanhar pacientes asmáticos.

Reações imediatas não imunológicas incluem instalação aguda de febre, dor na região dorsal, náusea, calafrios ou mialgia, como ocorre durante a administração de gamaglobulina endovenosa ou plasma. Tais reações podem ser evitadas através de uma infusão lenta, pré-tratamento com aspirina, ou através do uso de diferentes preparações da imunoglobulina. É importante distinguir entre as reações por liberação de histamina e as não imunológicas, pois as últimas não podem ser consideradas como contra-indicações à terapia.

DOENÇA DO SORO

A doença do soro ocorre de sete a 21 dias após a administração do agente terapêutico e é caracterizada por febre, artralgia e urticária generalizada. A febre não é explicada por outras causas e as artralgias não levam à artrite deformante.

Vasculite

A vasculite é uma das várias formas da pele se manifestar como órgão alvo das reações de hipersensibilidade a drogas. As lesões vasculíticas podem aparecer como urticária, púrpura palpável, nódulos endurecidos, pápulas eritematosas, lesões descamativas, necróticas ou ulceradas. Estas reações são causadas principalmente por antibióticos betalactâmicos, sulfonamidas, antiinflamatórios não esteróides e anticonvulsivantes.

Broncoespasmo

O broncoespasmo agudo pode ser uma manifestação de hipersensibilidade a drogas. No indivíduo que é sensível à aspirina ou antiinflamatórios não esteróides, os inibidores da cicloo-xigenase comumente provocam broncoespasmo agudo nas três horas que se seguem à provocação.

Infiltrado Pulmonar

A bronquiolite obliterante com pneumonia organizada ou alveolite pulmonar foi identificada após a administração de quimioterápicos (bleomicina, metotrexato, ciclofosfamida), injeções de ouro e penicilamina. A administração de nitrofurantoína pode causar diferentes síndromes que lembram as reações imunológicas. A análise do lavado broncoalveolar na doença pulmonar induzida por drogas consiste em linfocitose e neutrofilia.

Febre por Drogas

A febre por drogas é definida por uma elevação da temperatura que surge entre o sétimo e décimo dias de uso do medicamento, sem outra explicação. Desaparece em 48-72 horas após a suspensão do tratamento e está associada ao tratamento com betalactâmicos, sulfonamidas, quinina, isoniazida, estreptomicina, vancomicina, anfotericina B, GM-CSF (fator estimulador de colônias de monócitos e granulócitos) e IL-2. O mecanismo é desconhecido, porém, é associada à ação de interleucinas ou produtos antimicrobianos.

Nefrite Intersticial

Caracteriza-se por insuficiência renal oligúrica (creatinina sérica de pelo menos 2mg/dl), febre, e freqüentemente diarréia logo após o início da droga envolvida. Associa-se à meticilina, cimetidina, sulfonamidas, antibióticos betalactâmicos.

Manifestações Cutâneas

Descrevem-se prurido, *rash*, urticária/angioedema, reações fotoalérgicas/fototóxicas, erupção eczematosa, eritema multiforme, reações vesiculares e dermatite esfoliativa. As seguintes drogas são mais relacionadas a erupções cutâneas: antibióticos (penicilinas e sulfas), aspirina e antiinflamatórios não hormonais, anticonvulsivantes, betabloqueadores, bloqueadores de canal de cálcio, inibidores das enzimas conversoras de angiotensina, antilípides, contraceptivos orais, alopurinol, diuréticos, especialmente mercuriais.

A síndrome de Stevens-Johnson está presente quando há um envolvimento cutâneo grave, tal como o eritema multiforme ou bolhas em associação com dois outros órgãos envolvidos como a superfície mucosa ou conjuntival e hepatite ou nefrite. A febre nestes pacientes pode pesquisa de ser confundida com sepse. Esta complicação não é previsível por testes cutâneos

para anticorpos IgE antipenicilina. Além de ser desencadeada por beta-lactâmicos, pode resultar do uso de sulfonamidas, fenitoína, carbamazepina e alopurinol, entre outros agentes menos freqüentes.

A administração de citocinas tem sido associada a erupções cutâneas tais como após o uso de GM-CSF.

EOSINOFILIA

A eosinofilia sugere uma causa imunológica ou alérgica para uma reação a drogas. Por exemplo, a vasculite leucocitoclástica manifestada por púrpura palpável ou endurecida, placas de urticária nas extremidades inferiores podem estar associadas à eosinofilia. O desenvolvimento inesperado de eosinofilia sangüínea em pacientes recebendo múltiplas drogas sugere uma possível reação alérgica.

REAÇÕES PSEUDO-ALÉRGICAS OU ANAFILACTÓIDES A DROGAS

As reações anafilactóides podem ser desencadeadas pelos seguintes mecanismos: ativação direta de mastócitos, anafilatoxinas derivadas do sistema complemento e alterações no metabolismo do ácido araquidônico. Uma série de bases orgânicas pode induzir a liberação de histamina nos mastócitos, o composto mais ativo que se conhece é o composto 48/80, produto da condensação do p-metoxifeniletil metilamina com o formaldeído. As principais substâncias histamino-liberadoras são:

a) drogas diagnósticas: radiocontrastes, fluoresceína;

b) opiáceos: morfina, codeína, meperidina;

c) antiinfecciosos: clortetraciclina, polimixina B e quinina;

d) relaxantes musculares: curares, d-tubocurarina;

e) drogas vasoativas: atropina, anfetamina, papaverina, hidralazina;

f) outros produtos: sais biliares, tiamina, dextram, transfusão de sangue, plasma;

g) alimentos: clara de ovo, morango, tomate, lagosta, frutas cítricas;

h) outras: aspirina, antiinflamatórios não hormonais, exercícios, benzoatos.

DIAGNÓSTICO PARA HIPERSENSIBILIDADE A DROGAS

A avaliação das reações alérgicas a drogas, como qualquer outro problema clínico, deve seguir uma abordagem seqüencial:

1) Diagnóstico clínico: história detalhada e exame físico dirigido;
2) Análise da exposição a drogas: revisão de todas as exposições e história prévia de reações;
3) Diagnóstico diferencial: fatores predisponentes e todos outros diagnósticos possíveis;
4) Confirmação: testes *in vivo* e *in vitro*;
5) Notificação do paciente, familiares e outros profissionais envolvidos no tratamento do paciente, sobre a hipersensibilidade.

Os possíveis testes diagnósticos utilizados para a avaliação das reações alérgicas, dependem dos mecanismos imunológicos envolvidos (Tabela 22.3).

Tabela 22.3 Testes para o Diagnóstico das Reações Alérgicas a Drogas	
In vivo	Provocação oral Teste cutâneo *patch* teste
In vitro	*Radioalergosorbent* teste (RAST) Provocação *in vitro* Transformação linfocitária Degranulação do basófilo Determinação de anticorpos específicos Determinação de mediadores imunes Estudo de vias enzimáticas

Provocação Oral

Apesar deste método comprovar a associação de uma droga a um evento, há também algumas desvantagens. No caso do indivíduo ter apresentado uma reação grave, a ética de expô-lo ao agente desencadeante pode ser problemática, além da própria relutância do paciente em fazê-lo. O período de avaliação do teste de provocação deve ser considerado, pois, uma hepatite induzida por drogas, por exemplo, pode se desenvolver após vários dias e não seria demonstrada após uma ou duas doses.

A provocação oral foi utilizada no diagnóstico da alergia alimentar, para validar outros testes como os cutâneos. No entanto, deve-se considerar que a contribuição de vários alérgenos, às vezes, dificulta a sua avaliação (vide Capítulo 21).

Recentemente, com o advento da Aids, os protocolos de dessensibilização a drogas foram reintroduzidos na prática, principalmente se considerarmos que cerca de 40-70% dos pacientes desenvolvem reação às sulfonamidas. Este procedimento não é isento de risco e deve ser feito sob supervisão médica. A dessensibilização também foi utilizada para outros medicamentos como: penicilina, aminoglicosídeos e alopurinol (vide Capítulo 23).

Testes Cutâneos

A forma mais comum de teste diagnóstico para confirmação de reação a drogas tem sido e permanece sendo o teste cutâneo. Somente deve ser aplicado no diagnóstico das reações imunológicas, mais especificamente aquelas com hipersensibilidade imediata (tipo I) ou mediadas por células (tipo IV). A base dos testes cutâneos é a introdução na pele de um alérgeno em baixas concentrações contra a substância a qual o paciente produz IgE específico. A resposta a concentrações crescentes do alérgeno é comparada a um controle negativo e um positivo (histamina) testados simultaneamente.

O teste cutâneo tem sido utilizado em reações à penicilina, insulina, quimopapaína, anestésicos locais, vacinas cultivadas em meio derivado de ovo e anti-soro não humano.

A outra classe de drogas cujo teste cutâneo tem sido realizado é o anestésico local. As reações adversas aos anestésicos locais são relativamente comuns, no entanto as reações verdadeiras são raras. A função principal do teste cutâneo é estabelecer a segurança para terapêutica futura.

Os anestésicos locais são classificados em dois grupos químicos: ésteres e amidos. Parece não haver reação cruzada entre estes grupos, assim, quando uma reação ocorre para um anestésico local tipo amido, o teste cutâneo pode ser aplicado com um éster para demonstrar ausência de reatividade antes de utilizá-lo.

PATCH TESTE

O *patch* teste é uma forma de provocação utilizável apenas para o diagnóstico de dermatite de contato. Apesar da história clínica e o exame físico sugerirem o diagnóstico, é necessário, algumas vezes, determinar qual dos vários agentes pode causar a reação. Esta prova cutânea é realizada pela aplicação de uma concentração não irritante dos agentes em questão, em contato com a pele através de uma gaze. Em 48-72 horas, os locais são inspecionados e uma reação positiva é caracterizada por prurido, vesiculação e eritema (vide Capítulos 3 e 17).

PESQUISA DE IGE ESPECÍFICA OU "RAST"

A primeira droga para a qual o RAST foi desenvolvido foi a penicilina e, posteriormente, também, para látex, insulina, tiopental e relaxantes musculares. O RAST para alergia à penicilina foi desenvolvido apenas para o determinante principal, assim, uma falsa sensação de segurança pode ser criada.

O RAST e testes de anticorpos contra alérgenos específicos têm um potencial na avaliação das reações a drogas, no entanto, da forma que estão disponíveis comercialmente, têm valor limitado e devem ser reservados para circunstâncias especiais, isto é, quando o paciente não pode ser submetido a testes cutâneos.

TESTES *IN VITRO*

Estes ensaios não são utilizados na rotina clínica, fazendo parte de protocolos de pesquisa e não estão disponíveis ou são validados para o diagnóstico. Deve-se enfatizar que oferecem auxílio para a compreensão dos mecanismos envolvidos na reação adversa a drogas.

TRATAMENTO

Reações Imediatas

- Suspender a droga
- Epinefrina e anti-histamínicos
- Dessensibilização

Reações Aceleradas e Tardias (>1 hora)

- Anti-histamínicos somente
- Esteróides para dermatite esfoliativa e eritema multiforme

Erupções Maculopapulares

- Anti-histamínicos se necessário
- Aguardar até três semanas

Dermatite de Contato

- Esteróides tópicos

Dessensibilização

A dessensibilização a drogas deve ser estabelecida quando não há alternativa terapêutica com a mesma eficácia ou quando as drogas alternativas falharam ou não puderam ser utilizadas. No entanto, é extremamente importante que uma droga não seja excluída do arsenal terapêutico antes que o diagnóstico adequado de alergia tenha sido comprovado (vide Capítulo 23).

BIBLIOGRAFIA

1. Anderson JA. Allergic reactions to drugs and biological agents. JAMA, 268(2):2845-2857, 1992.
2. DeShazo RD, Kemp SF. Allergic reactions to drugs and biologic agents. JAMA, 278(22):1895-1906, 1997.
3. Evans III R, Kim K, Mahr TA. Current concepts in allergy: drug reactions. Curr Probl Ped, pp. 185-192, May-June 1991.
4. Gorevic PD. Drug Allergy. In: Kaplan AP (ed). Allergy. New York, Churchill Livingstone, pp. 473-506, 1985.
5. Greenberger PA. Drug Allergies. In: Rich R, Fleisher TA, Schwartz BD, Sherer W, Struber W. Clinical Immunology, Mosby, ST Louis, pp. 988-999, 1996.
6. Grumach AS, Tayra A, Marques HHS, Matida LH, Valente MG, Yamamoto M. Documento Informativo: Penicilina X Sífilis, Programa Estadual de DST/AIDS de São Paulo, pp. 1-18, set 1996.
7. Rieder MJ. In vivo and In vitro testing for adverse drug reactions. Ped Clin N Am, 44(1):93-111, 1997.
8. Sarti W, Donadi EA. Reações Alérgicas à Penicilina. Medicina, Ribeirão Preto, 28(3):514-528, 1995.
9. Seba JB Reações anafiláticas e anafilactóides. Cadernos de Alergia, Asma e Imunologia, IX(2):1-3, 1997.
10. Sullivan TJ. Drug Allergy. In: Middleton Jr E, Reed CE, Ellis E, Adkinson Jr NF, Younginger JW, Busse WW. Allergy: Principles and practices, 4th ed, Mosby, St Louis, pp. 1726-1746, 1993.
11. Tilles AS. Drug Hypersensitivity Immunol. Allergy Clin N Am, 18(4):717-911, 1998.
12. Vervloet De, Pradal M, Castelain M. Drug Allergy, Pharmacia&Upjohn, Sweden, 323 p., 1999.
13. Wendel GD Jr, Stark BJ, Jamison RB, Molina RD, Sullivan TJ. Penicillin allergy and desensitization in serious infections during pregnancy. N Engl J Med, 312:1229-32, 1985.

CAPÍTULO

Alergia a Drogas

Penicilinas, Cefalosporinas, Sulfonamidas e Insulina

Willy Sarti

INTRODUÇÃO

Devido às reações de hipersensibilidade, a prescrição de penicilina tem sido relutante nestes últimos 20 ou 30 anos. Durante este período, vários estudos têm demonstrado que reações moderadas ocorrem com a freqüência de 0,5 a 1/1.000 tratamentos e reações fatais acontecem na freqüência de 1 a 2/100.000. Considerando-se este fato ou a despeito disso, o temor às reações anafiláticas tem sido a causa dessa relutância. Muitos pacientes são privados do tratamento com penicilina somente porque relatam história de hipersensibilidade, nem sempre convincente. Assim, se excluirmos as reações alérgicas, podemos aceitar que a penicilina é praticamente isenta de efeitos colaterais e é o mais barato dos antibióticos, indicado para tratar vários tipos de infecções, especialmente a sífilis e as estreptococcias.

Brown e cols. (1969), em estudo prospectivo, mostraram que apenas 25% dos pacientes com história convincente de alergia à penicilina sofreram alguma reação após a administração da droga.

Quando aquelas raras reações ocorrem, causam grande consternação e celeuma, tanto no meio médico, como entre os pacientes, principalmente entre aqueles que mais necessitam do tratamento, como, por exemplo, os portadores de febre reumática, aumentando, assim, a relutância e a falta de aderência ao tratamento. Com a finalidade de selecionar indivíduos com risco de manifestar reações alérgicas quando tratadas com penicilina, foram desenvolvidos métodos seguros e preditivos.

A penicilina e os beta-lactâmicos em geral apresentam valores de incidência de reações alérgicas que, se tomadas de forma genérica, chegam a 2% dos tratamentos efetuados. Entretanto, é a anafilaxia que permanece como o problema mais sério em virtude do grau de morbidade e mortalidade que ela pode causar.

FATORES PREDISPONENTES

A presença de história pessoal ou familiar de atopia deveria ser condição de predisposição à reações alérgicas à penicilina, no entanto, isto não se verifica, a julgar pelos resultados de investigações efetuadas neste sentido. Em 1971, um estudo, patrocinado pela Academia Americana de Alergia, foi realizado em 3.000 pacientes e verificou que não havia associação entre pacientes com história pessoal ou familiar de atopia e reações positivas ao teste de sensibilidade

à penicilina. Sarti, em 1985, avaliando quase 7.000 indivíduos, observou apenas ligeira predominância de testes positivos, não significante, entre os atópicos, quando comparados aos não atópicos. Se estes fatos se repetem para os outros antibióticos do grupo beta-lactâmico é ainda matéria para averiguação.

A via de administração tem sido considerada como uma variável de certa importância. Assim, a sensibilização pode ocorrer por qualquer via, no entanto o emprego tópico sob a forma de pomadas ou cremes foi abandonado devido a sua intensa capacidade de sensibilização. Entre os tipos de manifestações clínicas, as reações anafiláticas têm sido freqüentemente associadas à administração da droga pela via parenteral. Apesar disto, têm sido descritos casos fatais de anafilaxia com antibióticos beta-lactâmicos administrados pela via oral.

Há um pequeno grupo de pacientes que apresenta alergia a múltiplas drogas. Estes, por sua vez, apresentariam maior tendência de reações de hipersensibilidade à penicilina.

Embora se descreva uma maior sensibilização do sexo feminino ao uso de drogas, este fator não predispõe à alergia aos beta-lactâmicos, bem como a sensibilidade ao fungo do gênero *Penicilium* não torna as pessoas sensíveis à penicilina.

As reações anafiláticas à penicilina ocorrem mais comumente em adultos entre as idades de 20 e 49 anos, entretanto isto não quer dizer que os extremos etários estejam inteiramente livres, embora em crianças abaixo de 12 anos a ocorrência seja extremamente rara.

O uso de beta-bloqueadores aumenta o risco de reações anafiláticas fatais à penicilina, porque o tratamento nestas condições se torna muito mais difícil, devido ao bloqueio da ação beta-adrenérgica da epinefrina. Reações anafiláticas fatais com penicilina administrada por via oral têm ocorrido em pacientes em uso de antagonistas beta-adrenérgicos.

A positividade ou negatividade dos testes cutâneos de hipersensibilidade à penicilina não se correlaciona com a história prévia de ter sido tratado ou não com penicilina. Entretanto, um pré-requisito essencial para uma reação anafilática à penicilina é o contato prévio com a droga. Este pode se dar não só pelo tratamento, como também por exposições profissionais, como enfermeiras e farmacêuticos, bem como por ingestão inadvertida em alimentos, como leite ou por meio de medicamentos que contenham penicilina. Potencialmente, o feto poderia ser exposto na vida intra-uterina, do mesmo modo que o lactente, sendo amamentado por mãe que esteja recebendo tratamento com penicilina.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

As manifestações clínicas da alergia à penicilina podem ser mediadas por qualquer das quatro reações de hipersensibilidade descritas por Coombs e Gell, variando assim o tipo de manifestação clínica em função do tipo de reação de hipersensibilidade desenvolvida pelo paciente.

Clinicamente, as reações alérgicas à penicilina foram classificadas por Levine, de acordo com o tempo decorrido entre a administração da droga e o momento do aparecimento da manifestação alérgica. Assim, as *reações imediatas*, ocorrem dentro da primeira hora após a introdução da droga. As manifestações podem se dar até nos primeiros minutos, ocorrendo neste período, mais freqüentemente, os casos de anafilaxia. A urticária é a manifestação mais freqüente, sendo não raro, acompanhada de angioedema. As então chamadas reações imediatas podem se apresentar por apenas prurido generalizado, passando por exantema, urticária e manifestações respiratórias como edema de glote e asma, chegando até ao choque anafilático que pode ser fatal. *Reações aceleradas*, ocorrem após a primeira hora até 72 horas após o uso da droga. As manifestações clínicas mais freqüentes são exantema e urticária, sendo raros os casos com edema de glote e choque anafilático. *Reações tardias*, ocorrem após as 72 horas da administração da droga. Erupções cutâneas exantemáticas formam o quadro clínico mais comum, juntamente com a urticária. A síndrome de Stevens-Johnson, entidade mórbida pouco

freqüente na hipersensibilidade à penicilina, ocorreria entre as reações tardias, que também incluem a doença do soro símile, a síndrome de urticária recorrente e artralgia. Neste grupo, também, estão incluídas as manifestações hematológicas, renais, infiltrados pulmonares com eosinofilia e também febre (Tabela 23.1).

Tabela 23.1
Manifestações Clínicas da Alergia à Penicilina

Classificação	*Latência dos Sintomas*	*Quadro Clínico*
Imediata	0 a 1 hora	Prurido generalizado, exantema, urticária, angioedema, edema de glote, asma, choque anafilático
Acelerada	De 1 a 72 horas	Exantema, urticária, anafilaxia sistêmica (raramente)
Tardia	Acima de 72 horas	Exantema, urticária, sindrome de Stevens-Johnson, doença do soro, citopenias, nefrite, pneumonite

Manifestações Hematológicas

A penicilina ou seus derivados podem ligar-se às células sangüíneas sem que, na maioria das vezes, isso resulte em manifestações clínicas. As reações, entretanto, são freqüentemente dose-dependentes e relacionadas com o tempo de exposição à droga. Pacientes tratados com doses superiores a 20 milhões de unidades por dia desenvolvem reação de Coombs positiva em 3% dos casos. A anemia hemolítica pode ser provocada pela penicilina, embora muito raramente.

A leucopenia e neutropenia também parecem ser tempo e dose-dependentes. Em pacientes tratados com altas doses de penicilina ou cefalosporina por mais de dez dias, podem ocorrer casos de neutropenia. A trombocitopenia é rara, porém a disfunção plaquetária pode ocorrer, com altas doses de penicilina, ticarcilina e carbenicilina, provocando sangramento.

Estas reações são mediadas via de regra, pela IgG, podendo haver, entretanto, participação da IgM ou IgA.

A eosinofilia acompanha freqüentemente o uso de antibióticos do grupo beta-lactâmico. Quando isolada, a eosinofilia não constitui razão para que ocorra a suspensão da droga.

Doença do Soro Símile

Da mesma forma que na doença do soro clássica, induzida pela injeção de soro heterólogo, quando o antibiótico é administrado pela primeira vez, os sintomas podem surgir sete a dez dias após. Geralmente caracterizados por febre, linfoadenopatia, mialgias, artralgias, urticária e lesões cutâneas maculopapulares. A deposição de imunocomplexos nos glomérulos é responsável pela hematúria e proteinúria. As reações causadas por imunocomplexos são autolimitadas, ocorrendo durante o período que a maior parte dos imunocomplexos possui um excesso de antígeno em relação ao anticorpo (imunocomplexos solúveis). Com o prolongamento do tratamento, são formados imunocomplexos, com excesso de anticorpo, grandes demais para passar através da membrana basal, sendo então fagocitados pelo sistema fagocitário mononuclear. Os sintomas desaparecem em poucos dias após a suspensão do antibiótico.

Manifestações Renais

A nefrite intersticial tem sido associada à meticilina e, embora rara, deve ser lembrada. Freqüentemente é acompanhada de febre, exantema e eosinofilia. A suspensão do antibiótico reverte a disfunção renal imediatamente.

Manifestações Cutâneas

A urticária e o angioedema são as manifestações clínicas mais freqüentes entre as reações alérgicas à penicilina. Podem ocorrer em qualquer tempo após a administração do antibiótico. Raramente, a reação alérgica ocorre após a suspensão da terapêutica. Quando ocorre, é devido à presença de pequenas quantidades do antígeno, ainda ligado a proteínas, na presença de IgE recém-formado.

Em raras oportunidades a urticária pode cronificar, às custas de pequenas quantidades de penicilina contidas em alimentos ou devido a condições muito peculiares, como no caso da mulher que apresentava urticária causada pela dicloxacilina contida no sêmen do marido (Green; Green, 1985).

Exantema por Ampicilina e Amoxicilina

O exantema maculopapular provocado pela ampicilina/amoxicilina ocorre em 5% a 9% dos pacientes tratados, enquanto que para os outros antibióticos do grupo betalactâmico a ocorrência é de apenas 2% a 3%. Se o paciente for portador de mononucleose infecciosa, a incidência deste tipo de manifestação chega até 100%, conforme algumas observações. Parece haver grande incidência de reações exantemáticas (60-70%) quando se administra ampicilina/amoxilina a pacientes com hiperuricemia.

O médico precisa estar atento para uma importante diferenciação, se o exantema for apenas maculopapular, embora com algum prurido, porém, sem evidência de qualquer outro estigma alérgico, esta reação poderá ser considerada não alérgica e, se necessário, a penicilina poderá ser administrada cuidadosamente. Caso o exantema apresente urticária associada, deve-se presumir a presença de alergia mediada por IgE, e então proceder de modo a evitar possíveis riscos de reação alérgica.

REAÇÕES IMUNOLÓGICAS E O ANTÍGENO BETALACTÂMICO

O termo antibiótico do grupo betalactâmico refere-se a um grupo de drogas que apresentam em comum em suas estruturas químicas o anel betalactâmico, responsável por sua ação antibiótica. Neste grupo incluem-se as penicilinas, cefalosporinas, carbapenens e monobactans (Fig. 23.1).

A metabolização da penicilina ocorre através do anel betalactâmico, formando-se, então, vários produtos metabólicos. A maior parte dos produtos metabólicos da benzilpenicilina, é formada pelo benzilpeniciloil (BPO) que constitui assim o chamado grupo dos determinantes principais. Em inglês, a expressão *major determinants*, tem induzido entre nós a tradução equivocada, para "determinantes maiores". Estes produtos correspondem a 95% aproximadamente dos metabólitos da penicilina. Os restantes 5%, são representados pelos chamados *determinantes secundários*, também conhecidos em nosso meio, equivocadamente pelo nome de "determinantes menores". Estes são constituídos por metabólitos cujos representantes mais importantes são o benzilpeniciloato, benzilpeniloato e benzilpeniciloil-amina, denominados pela abreviação (MDM), do inglês, *minor determinant mixture* ou mistura de determinantes menores. Os mesmos metabólitos podem derivar dos outros antibióticos do grupo betalactâmico,

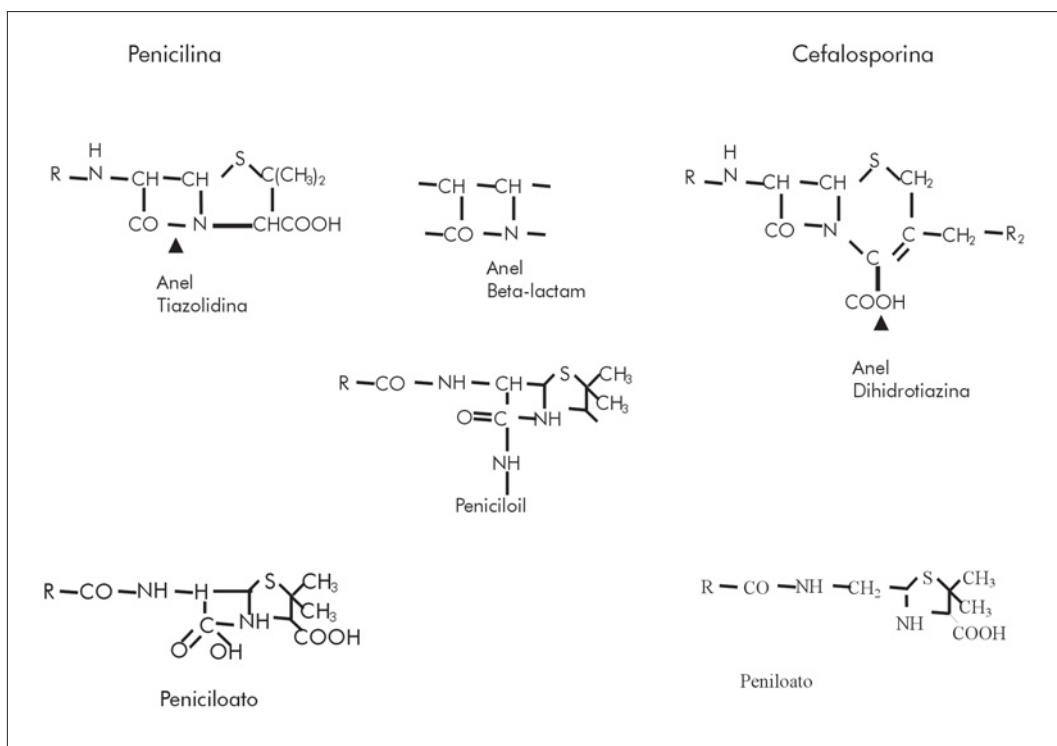



Fig 23.1 — *Estrutura química da penicilina, da cefalosporina e dos derivados metabólicos.*

permitindo, assim, reações cruzadas de hipersensibilidade entre estas drogas. Entretanto, é possível que as cadeias laterais dos anéis betalactâmicos sejam eficientemente reconhecidas pela IgE, determinando, assim, que um certo número de indivíduos hipersensíveis às penicilinas semi-sintéticas, o sejam também em relação a estas cadeias (R) laterais.

Entre as cefalosporinas de última geração, temos que o grupo dos carbapenens, representados pelo imipenem, apresenta grande reatividade cruzada entre os seus metabólitos e aqueles da penicilina. Por outro lado o aztreonan, protótipo do grupo dos monobactans, parece ser pouco imunogênico, com baixa reatividade cruzada e, por isso, tem sido bem tolerado por indivíduos sensíveis a outros antibióticos do grupo betalactâmico.

As penicilinas, como tantas outras drogas que possuem baixo peso molecular, não são antigênicas por si mesmas. São haptenos que, para induzir uma resposta imune, precisam combinar-se com macromoléculas dos tecidos ou do sangue, geralmente proteínas. Assim, a droga se torna imunogênica quando o hapteno se combina com a proteína. A penicilina invariavelmente induz uma resposta imune em todas as pessoas que recebem a droga. Isto, entretanto, não quer dizer que sempre produza hipersensibilidade, pois, na maioria das vezes, a resposta se dá pela produção de IgM e IgG.

Os determinantes secundários, por serem produzidos em pequenas quantidades e possuirem estrutura química especial, estimulam primariamente a produção de IgE. Ao contrário, os determinantes principais, por se formarem em grande quantidade, estão mais aptos a induzir a produção de IgM e IgG. Estes fatos, talvez estejam relacionados ao fato das reações anafiláticas serem quase sempre intermediadas pela IgE antideterminantes secundários. O BPO (determinante principal) induz a produção de ambas IgE e IgG, entretanto, como a IgG é formada em grande quantidade, esta poderia atuar como anticorpo bloqueador, ligando-se ao metabólito, prevenindo, assim, o encontro da droga com a IgE na superfície dos mastócitos e basófilos. Entretanto, em raras ocasiões a IgE anti-BPO, tem sido responsabilizada por reações anafiláticas (Tabela 23.2.).

Tabela 23.2 Mecanismos Envolvidos nas Reações à Penicilina e Principais Manifestações Clínicas Associadas		
Tipo de Reação	*Reações de Hipersensibilidade*	*Quadro Clínico*
Anafilática	Tipo I	Exantema maculopapular, urticária, edema de glote, choque circulatório
Citotóxica	Tipo II	Anemia hemolítica, citopenias e disfunção plaquetária
Doença por Imunocomplexos	Tipo III	Doença do soro, glomerulonefrite, pneumonite
Celular	Tipo IV	Dermatite de contato

DIAGNÓSTICO DE ALERGIA À PENICILINA

HISTÓRIA CLÍNICA

A história pode ser absolutamente convincente de que tenha havido manifestação alérgica à penicilina. Neste caso deve ser abandonada a idéia de prescrição da droga e, portanto, seria desnecessário buscar outros meios diagnósticos. Entretanto, o que ocorre na maioria dos casos, é que a história não fornece segurança absoluta, quanto à positividade ou negatividade das supostas reações alérgicas havidas. Quanto mais experiente o médico, mais dúvidas são levantadas quando o paciente relata história de alergia à penicilina.

Não é raro que crianças tenham sido rotuladas como alérgicas à penicilina, ou qualquer outro antibiótico, que tenha sido administrado a paciente febril, prestes a desenvolver doença exantemática. Quando o exantema manifesta-se após a introdução do antibiótico, freqüentemente esta condição é confundida com uma reação alérgica.

O distúrbio neurovegetativo (DNV), também chamado reação «vasovagal», pode acontecer quando paciente recebe tratamento com injeção intramuscular de penicilina benzatina (*Benzetacil*)®. A ansiedade, o medo, e a associação com a dor, costumam ser as causas mais freqüentes da reação vasovagal. A injeção inadvertida de procaína intravenosa também pode ser responsável pelo quadro de reação pseudo-anafilática. Nestes casos, ao contrário do choque anafilático, não há hipotensão, os sintomas são de agitação ou muita ansiedade após o paciente recobrar a consciência. A volta à consciência se dá em poucos minutos sem nenhum tratamento específico, a não ser a tomada da posição deitada. Estes pacientes, geralmente apresentam manifestações semelhantes frente a injeções de outros medicamentos ou a outros procedimentos médicos, que para eles possam ser ameaçadores. Assim, histórias deste tipo podem rotular pacientes como alérgicos à penicilina privando-os de eventuais tratamentos com a droga.

Ainda que a história seja absolutamente verdadeira, somente 10% a 15% dos pacientes permanecem alérgicos à penicilina depois de alguns anos, a julgar pela presença dos testes cutâneos positivos. Uma boa parte dos pacientes perde as suas sensibilidades a partir do primeiro ano após a reação alérgica e cerca de 20% a 30% podem permanecer sensíveis até dez anos após.

Parece que a gravidade da reação alérgica correlaciona-se com a duração da hipersensibilidade à penicilina determinada por testes cutâneos. Assim, 40% dos portadores de história de choque anafilático permanecem com os testes cutâneos positivos, enquanto que isto se observa em somente 17% daqueles com história de urticária e apenas 7% entre os que manifestaram exantemas maculopapulares.

Embora a história seja de grande valia, não se pode depender apenas das informações obtidas para avaliar a presença de alergia à penicilina. Até o momento, o melhor meio de se objetivar esta avaliação é através dos testes cutâneos, pois a dosagem sérica de IgE específica, efetuada através do RAST (*radioallergosorbent test*), não é capaz de detectar todos os determinantes antigênicos da penicilina. Estudos comparativos mostram que o teste intradérmico apresenta maior sensibilidade que a dosagem de IgE específica.

Ter como conduta definida aplicar o teste de sensibilidade à penicilina ou não aplicá-lo, depende de como o médico encara o risco para o paciente. Se o clínico tem em sua avaliação os resultados de estudos que mostram a morbidade em torno de 0,5-1/1.000 e a mortalidade 1-2/100.000 tratamentos, poderá considerar o risco quase nulo e, portanto, não se preocupar com resultados adversos. Entretanto, a maioria dos médicos se preocupa com a eventual manifestação de alergia, ainda que esta se apresente na sua forma mais benigna. Isto tem levado muitos a praticarem a célebre prescrição no verso da receita: «fazer o teste».

Esta conduta tem sido a pior possível, pois a aplicação do teste por pessoa não treinada e com técnica e material inadequados, é geralmente causa de erro. Assim, a rotulação do paciente como alérgico à penicilina priva-o de utilização da droga e induz o médico à prescrição de outros antibióticos, nem sempre os mais indicados e, freqüentemente, mais caros, ou até plenos de efeitos colaterais. Em termos gerais, isto é mais danoso do que não fazer teste nenhum e simplesmente correr um risco que é sabidamente baixo. Outra distorção de conduta é simplesmente não utilizar nunca os beta-lactâmicos.

Presentemente, duas correntes de opinião têm prevalecido. A mais antiga seleciona através da história três tipos de pacientes:

a) Pacientes sensíveis à penicilina

b) Pacientes não sensíveis à penicilina

c) Pacientes com sensibilidade duvidosa

Os dois primeiros tipos de pacientes ficam imediatamente afastados do teste, por suposta falta de necessidade de verificação. O terceiro tipo de paciente seria então testado. Como vimos anteriormente, esta conduta seria válida se a história de sensibilidade à penicilina, positiva ou negativa, fosse inteiramente confiável.

A segunda corrente, preconiza o teste de hipersensibilidade a todos os pacientes que recebem uma prescrição de penicilina.

Em crianças, a alergia à penicilina deve ser encarada de modo especial. A incidência de reações alérgicas graves tem se mostrado irrelevante em crianças abaixo dos 12 anos de idade e o termo, alergia à penicilina, tem sido freqüentemente mal utilizado. Este autor (Sarti), mostrou que das 477 crianças que foram submetidas ao teste de sensibilidade com MDM e PG (penicilina G), apenas quatro foram teste-positivas, uma com idade de cinco anos, outra com seis anos e duas com nove anos.

Em 1991, foi publicado um estudo internacional sobre reações em crianças em tratamento profilático para febre reumática de longa duração com penicilina benzatina. Este estudo, revelou, entre outras coisas, que reações alérgicas graves pela penicilina são raras e que quando elas ocorrem, o fazem em crianças portadoras de comprometimento cardíaco grave, muitas vezes facilitadas pela utilização concomitante de beta-bloqueadores. Entretanto, quando ocorre anafilaxia, fatal ou não, esta pode ter efeito danoso sobre a comunidade, promovendo temor e falta de aderência ao tratamento.

Assim, faz-se necessário um método seguro e confiável para selecionar aquelas pessoas de risco de manifestação de alergia à penicilina. O teste cutâneo de sensibilidade com PPL (benzilpeniciloilpolilisina) e MDM ou PG, preenchem estes requisitos.

TESTE CUTÂNEO: REAGENTES E TÉCNICAS

Desde os anos 1960, os reagentes vêm sendo desenvolvidos, bem como a técnica de aplicação dos testes cutâneos de hipersensibilidade à penicilina. Os reagentes são constituídos pelos metabolitos da penicilina, obtidos diretamente da sua hidrólise.

O determinante principal, o benzilpeniciloil (BPO) está disponível na forma de benzilpeniciloilpolilisina (PPL) com o nome comercial de PRE-PEN. É apresentado liofilizado, em ampolas, para uso individual. Este reagente, como vimos anteriormente, detecta a maior parte dos indivíduos IgE sensíveis à penicilina (cerca de 80%), porém é raro que selecione aqueles que reagiriam com hipersensibilidade imediata. O PPL é responsável principalmente pela identificação daqueles pacientes com risco de reação alérgica acelerada ou tardia.

O MDM, sigla inglesa para a mistura de determinantes secundários, se trata de material que se deteriora facilmente, em poucas horas, entretanto, já está disponível uma preparação estável, comercializada por alguns laboratórios farmacêuticos. Entretanto, o MDM pode ser preparado a partir da penicilina G e o método consiste no «envelhecimento» da penicilina, seguido da hidrólise e neutralização pelo hidróxido de sódio (ver detalhamento do método de preparação). Esta preparação produz principalmente o benzilpeniciloato de sódio, além de outros metabólitos em menor quantidade. A este material é adicionado uma certa quantidade de penicilina G (PG) fresca que, por si mesma, traz alguns outros metabólitos. O procedimento determina a concentração final da mistura de determinantes secundários (MDM) de 1×10^{-2}M de benzilpeniciloato de sódio e 10.000 unidades de PG por mililitro.

Embora o preparo deste material seja muito fácil para qualquer laboratório, o mesmo pode ser difícil em um consultório. Deste modo vem sendo empregada, como alternativa para o MDM, a solução de PG na concentração de 10.000 unidades por mililitro. Na investigação por nós efetuada, em 6.764 pacientes, o MDM e a PG foram comparados quanto as suas sensibilidades em detectar indivíduos alérgicos à penicilina. O resultado desta comparação mostrou que, embora a solução de MDM seja nitidamente mais sensível, a solução de PG é semelhante em sua capacidade de identificar indivíduos alérgicos.

Quando se utiliza a mistura de determinantes secundários associada ao PPL no teste, a capacidade de identificação dos indivíduos alérgicos aumenta para 99,5%.

O método de aplicação do teste mostrou que é seguro, pois, em nossa experiência (Sarti), não foi registrada nenhuma reação relacionada com a sua aplicação. O teste foi também confiável, pois todos pacientes com teste negativo, receberam a primeira injeção de penicilina e nenhuma manifestação clínica foi observada nos 30 minutos que o seguiram.

É necessário ficar bem claro, que a aplicação do teste cutâneo com MDM ou PG será efetiva para aqueles indivíduos com risco de reação imediata, isto é, sujeitos à ocorrência de choque anafilático. Como regra, não serão detectados aqueles indivíduos suscetíveis às reações aceleradas ou tardias. Apesar disto, o procedimento é suficientemente útil, pois satisfaz a principal necessidade do clínico, que é selecionar quais os pacientes com risco de anafilaxia imediata. Os pacientes que eventualmente venham a desenvolver reações aceleradas ou tardias, ainda que inconvenientes, não colocam em risco a sua vida e, estas reações podem ser controladas posteriormente. Ainda, os testes aplicados, com os determinantes principais e secundários, cujas reações são mediadas pela IgE, não são úteis para prever sensibilidades mediadas pelos anticorpos IgM e IgG, como por exemplo nas manifestações hematológicas e renais. Igualmente, as reações mediadas pela imunidade celular, como na dermatite de contato, também não são detectadas.

Os testes cutâneos falso-positivos e falso-negativos são incomuns, mas ocorrem. A incidência de testes cutâneos positivos em pacientes com história negativa (falso-positivo) é baixa, 7% ou menos. A incidência de reações aceleradas (1-72h) ou imediatas(<1 hora) em pacientes com história positiva e testes cutâneos negativos (falso-negativo) é provavelmente menor que 1%.

O teste cutâneo para penicilina deve ser aplicado imediatamente antes da administração do medicamento, para que não haja sensibilização pela sua realização.

Reagentes

A preparação dos reagentes não requer equipamentos complexos nem grande habilidade laboratorial.

a) *Reagentes para estoque*.

I — Solução estéril de hidróxido de sódio 0,1N.

II — Solução estéril de cloreto de sódio isotônico (soro fisiológico).

III — Solução estoque de penicilina G.

Dissolver o conteúdo de um frasco de penicilina G potássica com 5 milhões de unidades, assepticamente, em 48ml de solução II estéril, obtendo-se uma solução estoque com 100.000U/ml. Fazer nova solução cada semana e conservar em geladeira.

IV — Solução estoque de benzilpeniciloato.

Dissolver o conteúdo de um frasco de penicilina G potássica com 5 milhões de unidades, assepticamente, em 42,5ml de solução I estéril e 7,5ml de solução II estéril. Agitar a solução e deixar incubar em temperatura ambiente por 45 minutos e em geladeira por 48 horas. Esta solução estoque é estável por um mês na geladeira.

b) *Reagentes para testes cutâneos*

MDM (mistura de determinantes secundários). Introduzir em um frasco com 8,2ml de solução II estéril, 1,0ml de solução estoque III e 0,8ml de solução estoque IV. Agitar para misturar bem. Esta mistura contém 10.000 U/ml de penicilina G e 1,0 x 10^{-2}M de benzilpeniciloato de sódio. Preparar essa solução todos os dias e manter refrigerada.

Penicilina G 10.000U/ml. Diluir 1,0ml da solução III em 9,0ml de solução II. Preparar solução nova diariamente e manter sob refrigeração.

Solução Controle. Solução II estéril.

Nota: A solução de hidróxido de sódio 0,1N pode ser esterilizada em autoclave ou passada através de filtro "Millipore".

Técnica do Teste Cutâneo

O teste é aplicado na face anterior do antebraço. Um ponto é usado para a aplicação da solução — *controle* e outro para a *solução teste*. Na impossibilidade de preparação do MDM, utiliza-se como material de teste a solução — *benzilpenicilina (PG)*. O teste deve ser sempre iniciado pela técnica do *prick* ou epicutâneo. Se a resposta for positiva, o teste é encerrado. Se o resultado for negativo, deve-se passar à fase seguinte que consiste em injetar de modo cuidadoso, intradermicamente, quantidade suficiente para formar uma pequena vesícula, nunca excedendo o volume de 0,02ml do reagente. O máximo rigor deve ser observado na aplicação dos testes, principalmente do teste intradérmico para evitar ações traumáticas e a produção de resultados falso-positivos. A agulha deve ser do tipo insulina, de bisel curto e a seringa de 1,0ml graduada em centésimos (tuberculina ou insulina).

Interpretação do Teste

As leituras, tanto do *prick* teste como do teste intradérmico, devem ser feitas 15 minutos após a aplicação e são avaliadas como positivas ou negativas, isto é, em base qualitativa. Não há interesse em quantificar a resposta, no presente caso.

O *prick* teste é considerado positivo, quando uma pápula de qualquer tamanho, circundada por eritema, forma-se no local da aplicação. Não deve ocorrer reação no local da aplicação do controle. Entretanto, quando no controle surge pápula ou eritema, será considerada resposta positiva ao teste, quando a pápula do reagente exceder em 2mm pelo menos a do controle.

O teste intradérmico é considerado positivo quando a vesícula aumenta de tamanho e de consistência, tornando-se assim uma pápula e com eritema em torno. Do mesmo modo que no *prick* teste, se uma pápula aparecer no local do controle, o teste será positivo quando a pápula formada ultrapassar em tamanho àquela do controle em pelo menos 2mm. A presença de prurido é um sinal adicional de positividade tanto no *prick* como no intradérmico.

Testes falso-positivos podem ter por causa o trauma excessivo na injeção intradérmica. O dermografismo é outra causa de resposta positiva, que ocorre também no controle, daí a necessidade da comparação e somente valorizar o teste quando este exceder em grandeza de resposta ao controle. A pele friável de pessoas muito idosas ou sob efeito prolongado de corticoterapia pode apresentar uma pápula de grande tamanho por conta de hemorragia intradérmica decorrente do trauma da injeção, entretanto, sem eritema ou prurido. Crianças pequenas ou pessoas deficientes mentais, não costumam colaborar no teste, fazendo movimentos bruscos provocando trauma.

Os testes podem ser falso-negativos, quando o paciente está sob o efeito de anti-histamínicos ou benzodiazepínicos. Os beta-2-adrenérgicos bloqueiam, também, a resposta positiva em grau menor que as drogas anteriormente citadas. Os corticoesteróides não afetam os testes cutâneos de reação imediata, como no presente caso.

Os testes de hipersensibilidade imediata à penicilina devem ser feitos apenas antes da primeira dose do antibiótico prescrito. O teste revela apenas aqueles pacientes com quantidade suficiente de IgE específica para penicilina naquele momento. Assim, seria possível que o indivíduo negativo, se tornasse positivo por meio de recebimento inadvertido da droga durante o tempo decorrido entre o teste negativo e o eventual tratamento. Outra possibilidade é que o material do teste pudesse sensibilizar o indivíduo negativo. Entretanto, esta questão é apenas especulativa e não há certeza de que o teste cutâneo com penicilina ou seus metabólitos tenha real possibilidade de sensibilizar os indivíduos.

Quando o teste é duvidoso e o paciente necessita realmente de penicilina benzatina, como no caso de profilaxia da febre reumática, em crianças grandes ou adultos, podemos proceder ao teste de provocação por via oral com penicilina V (Pen V oral). Neste caso, o paciente recebe um comprimido via oral de 250mg ou 500mg de penicilina V, e aguarda por pelo menos duas horas em recinto que possa ser atendido em caso de urgência. Se não ocorrer qualquer reação, será prescrita a droga por via oral a cada oito horas ou cada seis horas por cinco dias. O paciente deve ser instruído para suspender o tratamento e começar a tomar anti-histamínico, caso se desenvolva qualquer manifestação de alergia e, imediatamente, retornar ao serviço médico. Caso não ocorra nenhuma manifestação, fica estabelecida a negatividade do teste e, assim, pode ser iniciada a administração de penicilina benzatina.

DESSENSIBILIZAÇÃO

O paciente pode ser dessensibilizado quando apresentar teste cutâneo positivo para penicilina, e necessitar tratamento com antibiótico beta-lactâmico. Este procedimento apresenta risco e deve ser efetuado em ambiente com possibilidade de monitoração e tratamento de eventual choque anafilático. É necessário que se ateste de forma categórica a necessidade de penicilina, bem como o paciente deve ser claramente informado, além de ser obtido o seu consentimento ou de seu responsável por escrito.

O método consiste na administração da droga, em doses sucessivamente maiores, mais freqüentemente pela via subcutânea. Entretanto, há aqueles que preferem a via oral ou endovenosa. A via oral tem preferência daqueles que crêem que esta forma de dessensibilização ofere-

ce menor risco. A via endovenosa tem como argumento o maior controle sobre a dose e a taxa de administração da droga.

Para a dessensibilização endovenosa, em paciente com teste cutâneo positivo, recomenda-se a dose de 0,5 unidade ou 0,0005mg para qualquer antibiótico do grupo beta-lactâmico. Esta quantidade deve ser diluída em 50ml de solução de glicose isotônica e administrada lentamente no início e depois mais rapidamente, se não houver indícios de reação, como prurido ou *flushing*. O tempo de infusão de cada dose deve ser de 30 minutos e, assim, a cada meia hora, a dose deve ser aumentada em dez vezes, como na Tabela 23.3.

Se ocorrerem sintomas durante o período de aplicação endovenosa, a velocidade de infusão deve ser diminuída e deve ser considerada a oportunidade de injeção de anti-histamínicos e corticosteróides. Assim que os sintomas desaparecerem, a velocidade inicial de infusão deve ser restabelecida. Desde que o paciente tenha tolerado as 500 mil unidades ou 500 miligramos endovenosamente, a dose total de tratamento deve ser aplicada e mantida sem interrupção.

Para dessensibilização oral, o protocolo a ser seguido está apresentado na Tabela 23.4, conforme Sullivan e col. Neste caso, a dose deve ser duplicada a cada 15 minutos e, se ocorrerem sintomas graves durante a dessensibilização, a dose seguinte deve ser diminuída a um terço da dose provocadora e mantida até que o paciente se estabilize.

Após a dessensibilização o paciente deve ser observado cuidadosamente durante as primeiras 48-72 horas. Alguns podem apresentar alguma reação transitória do tipo erupções pruriginosas, que na maioria das vezes são autolimitadas.

Independentemente do tipo de dessensibilização adotada, se o tratamento for suspenso por mais de 48 horas, a dessensibilização deve ser considerada perdida e, portanto, em caso de necessidade de novo tratamento, o procedimento anterior deve ser reconsiderado.

Em algumas situações especiais, quando a manutenção da dessensibilização for desejável, como nos pacientes que necessitam tratamentos repetidos de penicilina, pode-se manter a administração de penicilina oral em duas doses por dia.

O mecanismo pelo qual a dessensibilização determina a tolerância clínica às penicilinas não está claramente estabelecido.

ALERGIA A CEFALOSPORINAS

As cefalosporinas de primeira geração diferem das penicilinas pela presença de di-hidrotiazida ao invés do anel tiazolidina. As reações alérgicas incluem as de hipersensibilidade imediata, tais como a urticária ou anafilaxia, *rash*, citopenias, febre por drogas e nefrite intersticial.

Tabela 23.3
Protocolo para Dessensibilização Endovenosa com Antibióticos do Grupo Beta-Lactâmico

Etapa	*Dose (Unidades)*	*Dose (mg)*	*Volume (ml)*
1	0,5	0,0005	50
2	5	0,005	50
3	50	0,05	50
4	500	0,5	50
5	5000	5	50
6	50.000	50	50
7	500.000	500	50

**Intervalo entre as doses de 30min.*

Tabela 23.4 Protocolo para Dessensibilização Oral com Antibióticos do Grupo Beta-Lactâmico		
Etapa	*Dose (mg)*	*Dose Cumulativa (mg)*
1	0,05	0,05
2	0,1	0,15
3	0,2	0,35
4	0,4	0,75
5	0,8	1,55
6	1,6	3,15
7	3,2	6,35
8	6,0	12,35
9	12,0	24,35
10	24,0	48,35
11	50,0	98,35
12	100,0	198,35
13	200,0	398,35
14	400,0	798,35

**Intervalo entre as doses de 15min.*
Fonte: Sullivan e cols., 1982.

Considerando-se o aumento no uso de cefalosporinas para tratamento de crianças; o risco de reação cruzada com as penicilinas tem sido avaliado. Para as cefalosporinas de primeira geração este risco parece maior que para aquelas de terceira geração (cerca de 7%).

Considerando-se as novas classes de cefalosporinas (monobactam, carbapenem), a situação é mais complexa, refletindo a variação tanto no estrutura do anel, como nas cadeias laterais. Enquanto os carbapenens, como o imipenem, reagem cruzadamente com IgE antipenicilina nos testes cutâneos, os monobactans (aztreonam), geralmente não reagem e são seguros de serem administrados em pacientes alérgicos à penicilina. Reações ocasionais de sensibilização cruzada foram descritas, entretanto, nos pacientes com fibrose cística.

ALERGIA A SULFONAMIDAS

A sulfanilamida é responsável pelo maior efeito das sulfonamidas. O mecanismo de ação das sulfonamidas envolve a inibição competitiva do ácido paraamino benzóico (PABA). Inibem o crescimento bacteriano através da interrupção da incorporação do PABA ao ácido fólico. Devido ao seu efeito antimetabólico, deve ser evitado o seu uso em pacientes com deficiência de G-6-PD ou de ácido fólico. A sulfonamida mais utilizada é a combinação do trimetoprim e o sulfametoxazol (SMX-TMP).

Apesar da sua ampla disponibilidade e de seu uso em pacientes internados ou ambulatoriais, reações graves ao SMX-TMP eram pouco descritas até o surgimento da Aids. As reações adversas mais comumente descritas são os distúrbios gastrointestinais e o *rash* cutâneo. As reações em pele incluem o eritroderma, urticária e o prurido em cerca de 3% de todos os pacientes que recebem SMX-TMP. Não há casos de síndrome de Stevens-Johnson. As reações de trato gastrointestinal superior incluem náuseas, vômito e anorexia em 3%. Outras reações, ocorrendo em menos de 1%, incluem febre, vertigens, trombocitopenia, acidose tubular renal e creatinina elevada. Metade das reações ocorre até o terceiro dia de uso e desaparece com a interrupção do tratamento.

A freqüência de reações adversas decorrentes do seu uso em pacientes com AIDS é alta, alcançando até 70%, segundo alguns estudos. O *rash* cutâneo é a reação mais freqüentemente relatada nestes pacientes, com desaparecimento após a interrupção da droga. Urticária, angioedema, vasculite ou síndrome de Stevens-Johnson não foram observados. Embora vários fatores de risco de indução de hipersensibilidade ao SMX-TMP em AIDS tenham sido demonstrados, tais como a atopia, deficiência de glutation, fenótipo acetilador lento, nível de replicação viral e doença viral coexistente, os linfócitos T parecem ser células efetoras importantes.

A resposta imunológica ao SMX-TMP é bem documentada e anticorpos IgE específicos foram demonstrados em pacientes com hipersensibilidade ao SMX. Foi demonstrado que o SMX pode ser apresentado às células T através do complexo de histocompatibilidade principal (MHC), independentemente de sua metabolização, sugerindo uma ligação covalente do SMX e o MHC. Além disso, o SMX estimula células mononucleares do sangue periférico a produzirem IL-5.

Embora os mecanismos precisos envolvidos nas reações ao SMX-TMP não tenham sido elucidados, os protocolos de dessensibilização para SMX-TMP são relativamente seguros e efetivos (Tabelas 23.5 e 23.6).

Tabela 23.5
Protocolo de Dessensibilização Oral ao SMX-TMP em 10 Dias

Dia	*Dose (ml)*	*Concentração de Estoque*	*Mg/ml*	*Dose de SMX/dia (mg)*
1	1	1:20	2	2
2	2	1:20	2	4
3	4	1:20	2	8
4	8	1:20	2	16
5	1	S/diluição	40	40
6	2	S/diluição	40	80
7	4	S/diluição	40	160
8	8	S/diluição	40	320
9	10ml ou 1cp	400mg SMX; 80mg TMP		400
10	1cp F	800mg SMX 160mg TMP		800

Adaptado de Absar N et al, 1994.

Tabela 23.6
Protocolo de Dessensibilização Oral ao SMX-TMP em 48 Horas

Hora	*Dose (ml)*	*Concentração de Estoque*	*Mg/ml*	*Dose de SMX/dia (mg)*
0	0,5	1:20	2	1
8	1	1:20	2	2
16	2	1:20	2	4
24	8	1:20	2	16
32	1	S/diluição	40	40
40	4	S/diluição	40	160
48	10ml ou 1cp	400mg SMX; 80mg TMP		400
48	1cp F	800mg SMX 160mg TMP		800 a 1.600mg/dia

Adaptado de Kletzel e cols., 1991

ALERGIA À INSULINA E OUTRAS PROTEÍNAS

A maioria dos agentes farmacológicos é formada de haptenos pequenos (<1kD) que requerem a conjugação a uma proteína para serem reconhecidos pelo sistema imunológico humano. Este reconhecimento pode resultar em sensibilização e reações de hipersensibilidade. Os hormônios como a insulina de origem suína e o hormônio adrenocorticotrópico (ACTH) são causas reconhecidas de reações de hipersensibilidade. Proteínas não humanas como estreptoquinase e quimopapaína causam reações de hipersensibilidade e a globulina antitimócito, produzida de imunoglobulina de coelho ou eqüina, é bem caracterizada por causar reações de hipersensibilidade tipo I e III.

Apesar de ter sido aceito que a reatividade ocorre contra um contaminante, estudos imunológios mostraram que a resposta imune principal é dirigida ao hormônio propriamente dito. Anteriormente, estas reações ocorriam, pois os hormônios eram obtidos de fontes animais. Assim, a disponibilidade de preparações de hormônios humanos de DNA recombinante (insulina, calcitonina) reduziu esta ocorrência, porém o processo de extração continua a gerar determinantes alergênicos.

Reações locais à insulina são muito mais comuns que as sistêmicas, se desenvolvem nas primeiras duas a três semanas após o início da terapia e melhoram em três a quatro semanas, mesmo com a manutenção do tratamento (Tabela 23.7). O uso de anti-histamínicos pode ser indicado nas reações locais imediatas.

Tabela 23.7 Reações Alérgicas à Insulina
Local • Clínica: imediata, retardada, combinada ou bifásica • Dermatopatologia: hipersensibilidade vasculítica e em fase tardia
Sistêmica (1-2%) • Urticária/angioedema • Doença do soro • Púrpura • Outras

Em situações nas quais a insulina foi interrompida e reiniciada, podem ocorrer reações sistêmicas. Síndromes raras de linfoadenopatia, anemia hemolítica Coombs positiva, vasculite e o desenvolvimento de eosinofilia e hipergamaglobulinemia foram descritos. Se a reação é muito grave e ocorreu em 24-48 horas, o paciente pode ser submetido à dessensibilização, como se tem descrito para penicilina.

Alguns diabéticos desenvolvem anticorpos antiinsulina, em baixos títulos, após alguns meses de terapia, ou, ainda, apresentam respostas proliferativas específicas. A correlação clínico-laboratorial nas reações alérgicas não está sempre presente. Em pacientes que manifestam quadro clínico mais intenso, a definição da resposta mediada por IgE pode ser indicada com o auxílio de testes cutâneos. Os ensaios de RAST, também disponíveis comercialmente, são mais caros e menos específicos.

A resistência imunológica à insulina é rara e caracterizada pela necessidade de altas doses, devido ao desenvolvimento de altos títulos de anticorpos IgG antiinsulina. Estima-se que a incidência da associação de alergia à insulina e resistência seja de 25% a 35%. O tratamento é feito com a prednisona com doses iniciais de 1mg/kg diariamente, efetiva em cerca de 75% dos

casos. Posteriormente, utiliza-se a prednisona em dias alternados até a sua retirada, após alguns meses de tratamento.

BIBLIOGRAFIA

1. Absar N, Daneshvar H, Beall G. Desensitization to trimethoprim-Sulfamethoxazole in HIV-infected patients. J Allergy Clin Immunol, 93:1001-1005, 1994.
2. Anderson JA. Antibiotic drug allergy in children. Curr Opin Pediatrics, 6:656-660, 1994.
3. Appel GP: A decade of penicillin related acute interstitial nephritis — more questions than answers. Clin Nephrol, 13:151-54, 1980.
4. Berkelman RL, Finton RJ, Elsea WR. Beta adrenergic antagonists and fatal anaphylactic reactions to oral penicillin. Ann Intern Med, 104:134-137, 1986.
5. Brown BC, Price EV, Moore MB Jr. Penicilloil-pollylisine as an intradermal test of penicillin sensitivity. JAMA, 189:599-602, 1969.
6. De Swarte RD, Patterson R. Drug allergy. In: Patterson R. Allergic Diseases: Diagnosis and Management, JB Lipincott-Raven, Philadelphia, 5th ed, pp 317-437, 1977.
7. Erffmeyer JE. Adverse reactions to penicillin. Ann Allergy, 47: 288-293, 1981.
8. Finke S, Grieco MH. Results of comparative skin tests with penicilloyl-polylysine and penicillin in patients with penicillin allergy. Am J Med, 38:71-73, 1965.
9. Gorevic PD. Drug Allergy IN Kaplan AP (ed): Allergy. New York, Churchill Livingstone, pp 620-641, 1985.
10. Grammer LC. Immunologic reactions to insulin and other proteins. Immunol Allergy Clin N Am, 18(4):809-816, 1998.
11. Graff-Lonnevig V, Hedlin G, Lindfors A. Penicillin allergy — a rare paediatric condition? Arch Dis Child, 63:1342-46, 1988.
12. Green GR, Rosenblum AH, Sweet LC. Evaluation of penicillin hypersensitivity: value of clinical history and skin testing with penicilloyl-polylysine and penicillin G. A cooperative prospective study group of the American Academy of Allergy. J Allergy Clin Immunol, 60:339-45, 1977.
13. Green RL, Green MA. Poscoital urticaria in a penicilloin-sensitive patient. JAMA, 254: 531-534, 1985.
14. Greenberger PA. Drug Allergies. In: Rich R, Fleisher TA, Schwartz BD, Sherer W, Struber W. Clinical Immunology, Mosby ST, Louis, 1996, pp 988-999.
15. Hoffman DR, Hudson P, Carlyle SJ, Massello W. Three cases of fatal anaphylaxis to antibiotics in patients with prior histories of allergy to the drug. Ann Allergy, 62:91-93, 1989.
16. Idsoe O, Gute T, Willcox RR. Nature and extent of penicillin side reactions, with particular reference to fatalities from anaphylatic shock. Bull World Health Org, 38:159-88, 1968.
17. Jacobs RL, Rake GW Jr, Fournier DC et al. Potentiated anaphylaxis in patients with drug induced beta-adrenergic blockade. J Allergy Vlin Immunol, 68:125-71, 1981.
18. Kerns DL, Shira JE, Go S, Summers RJ, Schwab JÁ, Plenket DC. Ampicillin rash in children. Relations to penicillin allergy and infectious mononucleosis. Am J Dis Child, 125:187-190, 1973.
19. Kletzel M, Beck S, Elser J, Shock N, Burks W. Trimethoprim-Sulfamethoxazole Oral desensitization in Hemophiliacs infected with human immunodeficiency virus with a history of hypersensitivity reactions. Am J Dis Child, 145:1428-1429, 1991.
20. Levine BB, Zolov DM. Predition of penicillin allergy by immunological tests. J Allergy, 43:231-44, 1969.
21. Levine BB. Immunologic mechanisms of penicillin allergy a haptenic model system for the study of allergic diseases of man. N Engl J Med, 275:1115-25, 1966.
22. Marcowitz M, Lue HC. Allergic reactions in rheumatic fever patients on long term penicillin G: the role of skin testing for penicillin allergy. Pediatrics, 97(Pt2):981-983, 1996.
23. Matheson A, Elegant L. Penicillin reactions in children. A study of value of the skin test in penicillin sensitization. J Allergy, 26:415-18, 1955.
24. Meekins CV, Sullivan TJ, Gruchalla RS. Immunochemical analysis of sulfonamide drug allergy: identification of sulfamethoxazole-substituted human serum proteins. J Allergy Clin Immunol, 94:1017-1024, 1994.
25. Mendelson LM, Ressler C, Rosen JP, Selcow JE. Routine elective penicillin allergy skin testing in children and adolescents: study of sensitization. J Allergy Clin Immunol, 73:76-81, 1984.
26. Montanaro A. Sulfonamide allergy. Immunol Allergy Clin N Am, 18(4):843-850, 1998.

27. Neftel KA, Hauser SP et al. Cephalosporin induced neutropenia. Br J Haematol, 62:394-97, 1986.
28. Penicillin in fluid milk. Editorial comments. Vet Med, 52:95, 1957.
29. Pullen H, Wright N, Murdock JM. Hypersensitivity reactions to antibacterial drugs in infectious mononucleosis. Lancet, 2:1176-1178, 1967.
30. Sarti W. Prevenção da hipersensibilidade imediata à penicilina. Uma experiência de 8 anos. Rev Bras Alergia Imunopatol, 8:7-12, 1985.
31. Sarti W. Routine use of skin testing for immediate penicillin allergy to 6,764 patients in na outpatient clinic. Ann Allergy, 55:157-161, 1985.
32. Saxon A, Adelman DC, Patel A, Hadju R, Calandra GB. Imipenen cross reactivity with penicillin in humans. J Allergy Clin Immunol, 82: 213-217, 1988.
33. Silviu-Dan F, McPhillips S, Warrington RJ. The freqüency of skin test reactions to side-chain penicillin determinants. J Allergy Clin Immunol, 91:694-701, 1993.
34. Smith JW, Johnson JE III, Cluff LE. Studies on epidemiology of adverse drug reactions. II. An evaluation of penicillin allergy. N Engl J Med, 274:988-1002, 1966.
35. Sogn DD, Evans R III. Results of the NIAD collaborative clinical trial to test the predictive value of skin testing with major and minor penicillin derivatives in hospitalized adults. Arch Intern Med, 152:1025-1032, 1992.
36. Sogn DD. Penicillin allergy. J Allergy Clin Immunol, 74:589-93, 1984.
37. Solley GO, Gleich GJ, Van Dellen RG. Penicillin allergy: clinical experience with a battery of skin test reagents. J Allergy Clin Immunol, 69:238-244, 1982.
38. Sullivan TJ, Yecies LD. Desensitization of patients allergic to penicillin using orally administered beta-lactam antibiotics. J Allergy Clin Immunol, 69:275-82, 1982.
39. Van Dellen RG, Gleich GJ. Penicillin skin tests as predictive and diagnostic aids in penicillin allergy. Med Clin N Am, 54:997-1007, 1970.
40. Warrington RJ, Simons FR, Ho HW, Gorski BA. Diagnosis of penicillin allergy by skin testing. The Manitoba experience. Can Med Assoc J, 118:787-791, 1978.

Reações Anafilactóides ou Pseudo-alérgicas

Anete Sevciovic Grumach

REAÇÕES A DROGAS ANTIINFLAMATÓRIAS NÃO ESTERÓIDES

O ácido acetilsalicílico (AAS) foi a primeira droga antiinflamatória não esteróide (AINE) a ser sintetizada, em 1897. Desde então, um grande número de antiinflamatórios foi desenvolvido e comercializado. Os sintomas de hipersensibilidade após a ingestão de aspirina e outros AINE são comumente descritos, provavelmente devido ao grande consumo destes medicamentos pela população (Tabela 24.1).

Tabela 24.1
Drogas Antiinflamatórias Não Esteróides que Reagem Cruzadamente com o AAS nas Reações Pseudo-alérgicas Cutâneas e Respiratórias

Piroxicam	Indometacina
Ibuprofen	Naproxeno
Ácido mefenâmico	Diclofenaco

Os pacientes sensíveis ao AAS podem ser identificados apenas após desenvolverem uma reação ao uso do medicamento, pois não podem ser diferenciados clinicamente dos indivíduos com manifestações semelhantes. Apesar da presença de contaminantes imunogênicos, as evidências não são favoráveis aos mecanismos imunológicos: não foi possível observar reatividade aos testes cutâneos ou detectar anticorpos IgE circulantes contra a aspirina nestes pacientes; verifica-se reação cruzada com os AINE apesar das estruturas serem diferentes e ambos possuem a propriedade de inibir a síntese de prostaglandinas (Tabela 24.2).

As principais manifestações clínicas relacionadas ao uso de AAS e AINE são os quadros respiratórios, cutâneos, reações anafiláticas, meningite por hipersensibilidade e pneumonite por hipersensibilidade.

Dentre os sintomas respiratórios destacam-se a rinorréia, laringoespasmo e broncoespasmo em alguns pacientes que já apresentaram rinossinusite e asma anteriormente. As reações respiratórias são dose-dependentes, assim, doses baixas destes medicamentos não induzem qualquer reação, mas doses maiores de drogas inibidoras da ciclooxigenase induzem progressivamente reações mais graves.

Tabela 24.2 **Possíveis Mecanismos na Idiossincrasia por Aspirina**
Mecanismos imunológicos (IgE, IgG) • Conjugados de saliciloil ou aspiril (anidrado) • Sem evidência de ativação do complemento
Degranulação direta dos mastócitos pulmonares • Bloqueio pelo cromoglicato • Pouca evidência da histamina elevada etc.
Receptores anormais • Inibição da liberação da histamina pela prostaglandina E
Inibição da ciclooxigenase
Níveis elevados dos broncoconstritores da lipoxigenase
Sensibilidade das vias aéreas aumentadas a leucotrienos — bloqueada pelo inibidor do receptor da lipoxigenase

Modificado de Stevenson, 1998.

A prevalência da asma induzida por AAS é variável, dependendo da população estudada e dos métodos utilizados para a sua detecção. Alguns estudos apresentam os dados obtidos apenas pela história clínica. Portanto, a prevalência em crianças varia entre 0 e 28%, afetando, principalmente, pacientes acima de dez anos de idade, sendo incomum em crianças mais jovens. Nos adultos a prevalência também apresenta grande variabilidade, afetando de 5-20% dos pacientes avaliados nos diversos estudos. A sensibilidade ao AAS em asmáticos com pólipo nasal ou rinosinusite, mesmo sem história prévia, aumenta para 30-40%.

As características dos pacientes com urticária sensível ao AAS são muito menos complexas e uma minoria das urticárias idiopáticas crônicas relata exacerbação após ingerir AAS ou qualquer AINE. A exclusão destes medicamentos elimina os quadros agudos mais intensos, mas não muda o curso da urticária idiopática crônica. A prevalência de urticária por AAS em pacientes com quadro idiopático crônico está entre 21% e 30%. Aparentemente, a atividade da doença na época do teste de provocação influencia a resposta do indivíduo. Por exemplo, Mathison e col. observaram que 70% dos pacientes com quadro agudo reagiram ao teste de provocação, enquanto que a sua repetição em fase quiescente mostrou positividade em 6% dos pacientes. Indivíduos sem fatores de risco, podem desenvolver urticária e angioedema quando expostos ao AAS ou a um AINE. A reatividade cruzada não ocorre, diferentemente do que ocorre para os quadros respiratórios e cutâneos previamente descritos.

Os testes cutâneos imediatos e *in vitro* não permitem detectar esta sensibilidade ao AAS ou ao AINE, restando a utilização de testes de provocação com o medicamento. Em geral, pode-se proceder à provocação com AAS em ambiente hospitalar, na terapia intensiva. Quanto ao AINE, este medicamento pode ser substituído por outro grupo, cuja exposição prévia não ocorreu.

Outras reações como a meningite ou pneumonite por hipersensibilidade aos AINE ocorrem raramente e não foram associadas ao uso de AAS (Tabelas 24.3 e 24.4).

Outros preparados químicos, corantes e aditivos foram relatados como desencadeantes de reações cruzadas com AAS, embora não se tenha comprovado sua ação inibitória sobre a ciclooxigenase. Dentre os agentes químicos incluem-se os corantes azo (tartrazina, amarelos e vermelhos) e não azo (eritrosina, azul-brilhante e indigotina), sulfitos, glutamato monossódico, benzoatos e succinato de hidrocortisona. Estudos realizados sobre a reação cruzada entre a

Tabela 24.3 Manifestações Clínicas e Possíveis Mecanismos Envolvidos nas Reações ao AAS e Outros AINE				
Tipo de Reação	*Doença de Base*	*Reações Cruzadas*	*Disfunção do Metabolismo do Ácido Araquidônico*	*Outros Mecanismos Imunológicos*
Reação cruzada respiratória	Rinite, pólipo, sinusite, asma	AAS/AINE	Sim	Nenhum
Reação cruzada de urticária	Urticária crônica	AAS/AINE	Sim	Nenhum
Urticária/anafilaxia	Ausente	Ausente	Não	Mediada por IgE
Meningite asséptica induzida por AINE	Ausente	Ausente	Não	Hipersensibilidade tardia
Pneumonite induzida por AINE	Ausente	Ausente	Não	Hipersensibilidade tardia

Tabela 24.4 Características Clínicas de Asmáticos com Doença Induzida por AAS	
Categoria	*Característica*
Idade de instalação	Após os 10 anos até os 40 anos
Rinite	Congestão crônica (>90%) associada à IgE mediada
Sintomas nasais	Congestão, rinorréia, anosmia, cefaléia paranasal, insônia
Exame nasal	Palidez, tecido polipóide a pólipos
Citológico nasal	Eosinófilos: variável; mastócitos: variável; polimorfonucleares: muitos; bactérias: variável
Radiografia de seios da face	Padrão anormal; pansinusite
Sinusite	Intermitente evoluindo para crônico
Cirurgia de seios da face	Muito comum
Asma	Intermitente e comumente em remissão sem sinusite; crônica e grave quando associada à sinusite

Modificado de Stevenson, 1998.

tartrazina e o AAS não confirmaram as evidências iniciais, observando-se que muitos pacientes que haviam apresentado redução do FEV1 após a provocação com tartrazina, apresentavam asma instável e terapia antiasmática suspensa. A repetição dos testes posteriormente excluiu a tartrazina como desencadeante. Stevenson e col. avaliaram 150 pacientes sensíveis ao AAS e observaram redução do FEV1 com o uso de tartrazina em 4% dos casos. Portanto, as reações respiratórias induzidas por tartrazina ainda estão sendo investigadas e a exclusão de corantes pode ser recomendada após documentação com testes de provocação.

SENSIBILIDADE A ANESTÉSICOS LOCAIS

Reações alérgicas a anestésicos locais são suspeitadas, em geral, em pacientes que apresentaram sintomas durante procedimentos dentários. Entretanto, estas reações são extremamente raras e os sintomas comumente resultam de episódios vasovagais ou ansiedade. A desorientação aguda ou convulsões podem ocorrer após a superdosagem ou injeção inadvertida intravenosa. Muitos anestésicos locais contêm epinefrina como agente vasoconstritor e, este, produz efeitos simpaticomiméticos como tremores, palpitações, taquicardia, até síncope. Muitos rela-

tos de reações com características alérgicas foram mencionados com relação a conservantes como os parabenos e bissulfitos.

Os anestésicos locais relacionados às reações são compostos de dois grupos imunoquímicos, os ésteres de ácido benzóico e as amidas (Tabela 24.5). Os testes de contato (*patch test*) mostraram reatividade cruzada imunológica entre anestésicos locais de éster em indivíduos com sensibilidade de contato. Agentes amido não parecem reagir cruzadamente com ésteres ou entre si. Anestésicos locais sem preservativos estão disponíveis para uso em pacientes sensíveis ao parabeno ou outros conservantes. Um anestésico local amido, livre de conservantes e epinefrina, pode ser substituído por um éster e vice-versa, sem teste prévio.

Tabela 24.5
Anestésicos Locais: Grupos Imunoquímicos

Ésteres de Ácido Benzóico	*Amidas*
Procaína	Lidocaína
Tetracaína	Mepivacaína
Cocaína	Dibucaína
Benzocaína	Bupivacaína
Butampen	Etidocaína

Se a droga suspeita não for conhecida, a lidocaína em primeiro lugar e a mepivacaína em segundo lugar podem ser utilizadas para o teste. O uso de teste cutâneo com placebo é útil para identificar reações de ansiedade. O esquema proposto para a provocação com os anestésicos locais está na Tabela 24.6.

Tabela 24.6
Testes de Provocação com Anestésicos Locais

Via	*Diluição*	*Dose*
Puntura	S/diluição	1 gt
ID	S/diluição	0,002ml
SC	1:100	0,1ml
SC	1:10	0,1ml
SC	S/diluição	0,1ml
SC	S/diluição	0,5ml
SC	S/diluição	1,0ml

• Intervalos de 20 minutos.
Fonte: Anderson; Adkinson, 1987.

REAÇÕES A CONTRASTES RADIOLÓGICOS

A incidência de reações adversas a contrastes radiográficos de alta osmolaridade varia entre 5% e 8% dos pacientes que utilizaram essa medicação.

Cerca de 2% dos pacientes apresentam sinais de reação anafilactóide como urticária, angioedema, conjuntivite, rinite, broncoespasmo e hipotensão. As reações graves ocorrem em aproximadamente 0,1% dos casos enquanto que 0,01% das aplicações intravenosas resulta em fatalidade. As reações aos agentes de baixa osmolaridade situa-se por volta de 3%, e as graves

em 0,04%. Pacientes que já haviam apresentado reação ao meio de contraste têm maior risco de uma nova reação (Tabela 24.7).

Tabela 24.7 Efeitos Adversos Mais Comuns com Meios de Contraste Radiográficos	
Reações vasovagais	Náuseas, vômitos, calor generalizado, palidez sem cianose
Reações pseudo-alérgicas ou anafilactóides	Prurido generalizado, urticária, angioedema, rinite, conjuntivite, broncoespasmo, edema de laringe, hipotensão e síncope
Complicações cardiovasculares	Insuficiência cardiovascular, arritmias, edema pulmonar não cardiogênico e convulsões (raras)
Complicações renais	Insuficiência renal (tardia), necrose tubular aguda

O mecanismo das reações ao meio de contraste é desconhecido. Acreditava-se que as reações eram mediadas por anticorpos e o paciente sensibilizado não deveria ser novamente exposto à droga, entretanto a hipersensibilidade imediata não ocorre invariavelmente. Foi demonstrado que as injeções de contraste radiológico podem induzir a liberação de histamina, ativar complemento, gerar cininas e ativar parcialmente a via de coagulação. A presença ou ausência destas alterações não se correlaciona obrigatoriamente às manifestações clínicas. O pré-tratamento com meio de baixa osmolaridade obtém melhores resultados.

As reações adversas a contrastes radiográficos variam desde vômitos e vertigens até quadro clínico semelhante à verdadeira anafilaxia. As reações graves apresentam pródromos de ansiedade, agitação e incontinência seguidos de alteração da pressão arterial, broncoespasmo, arritmias cardíacas, espasmo de laringe, urticária, angioedema, perda de consciência, convulsão, edema pulmonar e angina.

Não há nenhum método diagnóstico preciso que possa prever se o paciente apresentará reação adversa ao contraste. A profilaxia deve ser feita através da anamnese minuciosa e de pré-tratamento nos casos em que houver risco potencial para o paciente (Tabela 24.8).

Tabela 24.8
Procedimentos para a Administração de Contrastes Radiológicos em Pacientes de Alto Risco

Droga	*Dose*	*Período*
Prednisona	1mg/kg até 50mg	13, 7 e 1 hora antes do procedimento
Difenidramina	1,5mg/kg até 50mg, VO ou IM	1 hora antes do procedimento
Efedrina	25mg VO	1 hora antes do procedimento (exceto em pacientes cardíacos)

ALERGIA A MÚLTIPLAS DROGAS

A síndrome de alergia a múltiplas drogas é uma condição clínica caracterizada por reações a várias drogas imunoquimicamente distintas e é freqüentemente observada em ambulatórios de alergia. A hipersensibilidade imediata a beta-lactâmicos e uma história de reação a antimicrobianos foram relacionadas como fatores de risco para reação adversa a antibióticos de várias classes.

Observações prévias confirmam uma freqüência maior de intolerância ao acetaminofen ou nimesulide entre pacientes intolerantes à aspirina e que tiveram história de intolerância a antibacterianos. Dados clínicos sugerem que certos indivíduos têm uma tendência a reagir quimicamente a substâncias não relacionadas, tais como drogas antibacterianas, antiinflamatórios não esteróides, aditivos alimentares e provavelmente outras drogas.

Uma patogênese imunológica parece improvável em pacientes com alergia a múltiplas drogas; as reações podem ocorrer via mecanismos não específicos comuns que levam à liberação direta de mediadores.

Testes de provocação oral resultam na detecção de pelo menos uma classe de antibiótico tolerada, permitindo condições mais seguras de tratamento.

BIBLIOGRAFIA

1. Asero R. Detection of patients with multiple drug allergy syndrome by elective tolerance tests. Ann Allergy Asthma Immunol, 80:185-188, 1998.
2. DeShazo RD, Kemp SF. Allergic reactions to drugs and biologic agents. JAMA, 278(22):1895-1906, 1997.
3. Gorevic PD Drug Allergy. In: Kaplan AP (ed): Allergy. New York, Churchill Livingstone, pp. 620-641, 1985.
4. Greenberger PA. Drug Allergies. In: Rich R, Fleisher TA, Schwartz BD, Sherer W, Struber W. Clinical Immunology, Mosby, ST Louis, pp. 988-999, 1996.
5. Leynadier F. Allergies médicamenteuses. Rev Prat, 46:955-960, 1996.
6. Marshall Jr GD, Lieberman PL. Anaphylactoid reactions to radiocontrast agents. Immunol Allergy Clin N Am, 18(4):799-807, 1998.
7. Mathison DA, Stevenson DD. Hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs: indications and methods for oral challenge. J Allergy Clin Immunol, 64:669, 1979.
8. Mendes KAP, Emerson F, Cordeiro NG, Madeira L, Magalhães F, Maimone W. Reações adversas aos meios de contraste radiográficos. Cadernos de Alergia, Asma Imunol, IX(2):9-13, 1997.
9. Soto-Aguilar MC, deSchazo RD, Dawson Jr ES. Approach to the patient with suspected local anesthetic sensitivity. Immunol Allergy Clin N Am, 18(4):851-865, 1998.
10. Stevenson DD. Adverse reactions to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Immunol Allergy Clin N Am, 18(4):773-798, 1998.
11. Stevenson DD, Simon RA, Lumry WR et al. Adverse reactions to tartrazine. J Allergy Clin Immunol, 78:182, 1986.
12. Sullivan TJ Drug Allergy. In: Middleton Jr E, Reed CE, Ellis E, Adkinson Jr NF, Younginger JW, Busse WW. Allergy: Principles and practices, 4th ed, Mosby, St Louis, pp, 1726-1746, 1993.

PARTE II

IMUNOLOGIA

SEÇÃO 5

Considerações Gerais

CAPÍTULO 25

A Resposta Imune

Dewton de Moraes Vasconcelos

INTRODUÇÃO

A criação e a manutenção da vida dos diferentes organismos implicam na necessidade intrínseca da geração de mecanismos de defesa, devido ao fato de cada ser vivo ser um hospedeiro em potencial para os diversos tipos de seres que podem apresentar características parasitárias. A capacidade de defesa dos seres vivos (hospedeiros) frente aos diversos agentes patogênicos é denominada imunidade.

A palavra "imunidade", derivada do latim *immunis*, significa livre de encargos, ou seja, no caso dos organismos vivos, livre de doenças. No decorrer da filogenia, os primeiros sistemas de defesa surgiram já nas bactérias que, com suas múltiplas endonucleases de restrição, se protegem da invasão por material genômico exógeno de vírus bacteriófagos. Ainda nesse reino, as bacteriocinas protegem-nas da agressão de outras bactérias. Já no reino *Protista*, surge o mais conhecido mecanismo de defesa, que persiste inclusive nos vertebrados superiores, a fagocitose. Esse processo inicia-se com a ingestão do agente patogênico que, inevitavelmente, se segue da desintegração do agente fagocitado. No reino *Animalia*, tais processos fagocíticos foram aperfeiçoados por meio dos sistemas de coagulação, que tendem a agrupar e bloquear os agentes patogênicos impedindo sua disseminação. Esses mecanismos foram potencializados pela via alternativa da cascata de complemento e pela via das cininas, que apresentam atividades quimiotáticas e pró-inflamatórias, atraindo outras células para o local da agressão e promovendo a ativação dessas células, amplificando suas capacidades defensivas. É importante ressaltar que tais processos são inatos, isto é, não necessitam de indução; inespecíficos, com baixo poder de discriminação entre os diversos patógenos; e não adaptativos, não se adaptando aos diversos tipos de agentes patogênicos.

Mais tarde, em termos filogenéticos, é que começaram a se desenvolver os mecanismos imunes propriamente ditos, com capacidade de adaptar-se aos agentes agressores e responder de modo mais rápido e eficaz a um segundo contato com tal agente, garantindo assim certa especificidade. Assim, esse tipo de resposta imune adquirida apresenta um caráter cognitivo, ou seja, aprende com a experiência e tem memória. Essas características são fundamentais para a sobrevivência e manutenção de espécies animais pluricelulares extremamente complexas como os vertebrados, com expectativas de vida mais longas e progênies menores. O sistema imunitário desses vertebrados, como o homem, depende dos dois ramos: o inato e o adaptativo. (Fig. 25.1).

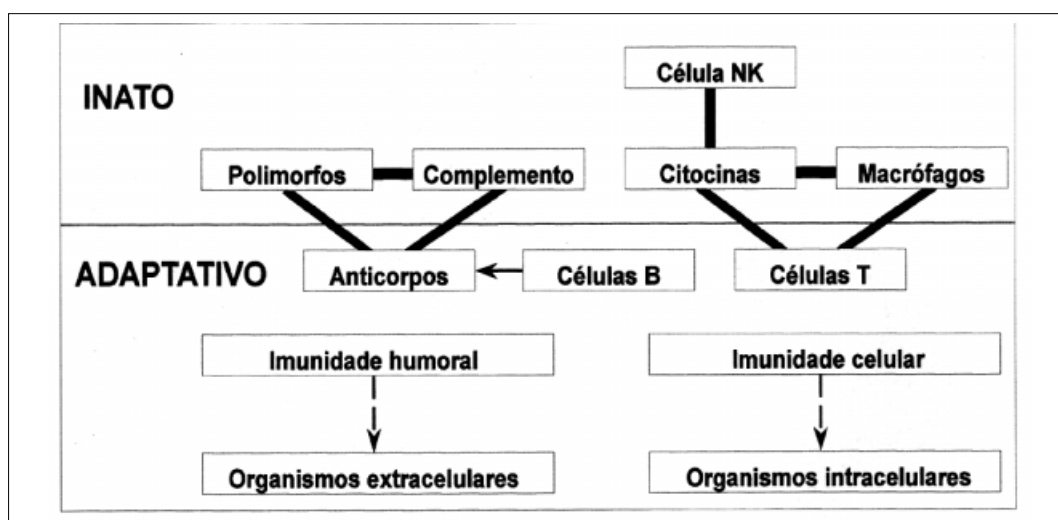



Fig. 25.1 — *Organização estrutural básica do sistema imunitário, relacionada com a resposta a agentes patogênicos.*

Neste capítulo, serão delineados, de forma gradual, os processos utilizados pelos mecanismos de defesa de mamíferos, especialmente da espécie humana.

ONTOGENIA DAS CÉLULAS DO SISTEMA IMUNOLÓGICO

Todas as células do sistema imune são derivadas de uma célula progenitora pluripotencial (Fig. 25.2). Essas células progenitoras dividem-se em dois grandes ramos: um ramo mielóide, que dá origem aos eritrócitos, plaquetas e leucócitos granulócitos (polimorfonucleares) e monócitos, e um ramo linfóide, composto pelos linfócitos T e B, responsável pela especificidade da resposta imune. Sob as influências microecológicas do meio, ou seja, das interações com outras células, fatores tróficos e a matriz extracelular, essas células proliferam e se diferenciam de modo progressivo até atingirem a maturidade, ou seja, a forma final a ser liberada para o sangue e os tecidos, locais onde exercerão suas funções na defesa do organismo.

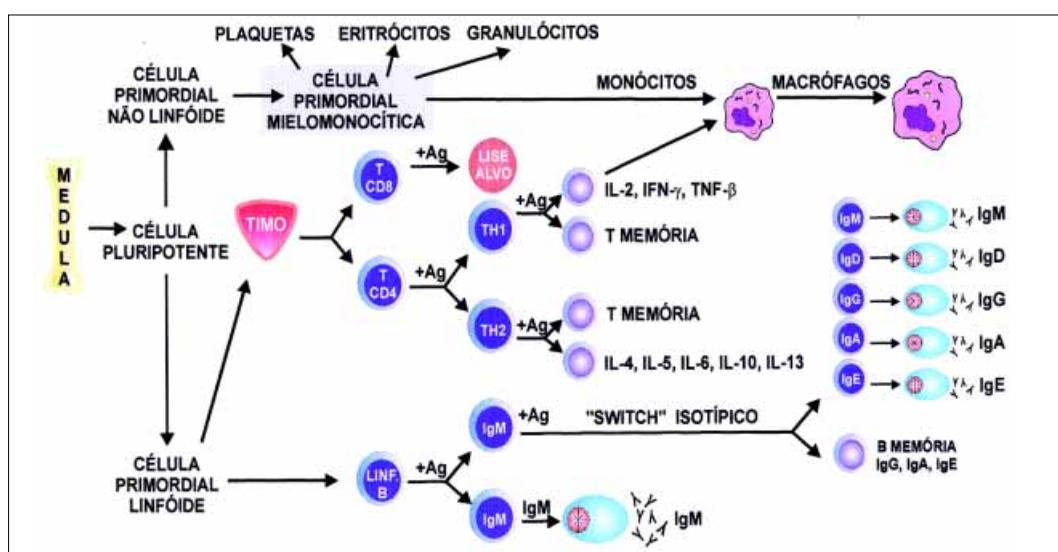



Fig. 25.2 — *Ontogenia das células que compõem o sistema imunitário.*

ÓRGÃOS LINFÓIDES E RECIRCULAÇÃO LINFOCITÁRIA

As células do sistema imunológico distribuem-se ao longo do corpo predominantemente nos órgãos linfóides, tanto os considerados centrais, como a medula óssea e o timo, quanto nos periféricos, como o baço, os linfonodos e os tecidos linfóides associados às mucosas (MALT) como por exemplo as tonsilas palatinas, adenóides e placas de Peyer. É importante assinalar que essas células que constituem o sistema imunológico sofrem extensa recirculação pelo sangue, pela linfa e por todos os órgãos linfóides periféricos, de modo que um antígeno apresentado inicialmente na pele possa ser reconhecido em qualquer outro órgão do organismo, garantindo uma pronta resposta capaz de proteger o hospedeiro de novo ataque por um mesmo patógeno (Fig. 25.3). Essa distribuição organizada, assim como os fenômenos de migração e diapedese (passagem do leucócito da luz do vaso para o tecido), depende de diversos tipos de moléculas acessórias de adesão, que dirigem as células para os locais da inflamação (Fig. 25.4). Na Tabela 25.1 encontram-se as principais moléculas de adesão com seus respectivos ligantes e a distribuição celular.

HIERARQUIZAÇÃO DA RESPOSTA IMUNOLÓGICA

Diante de um agente patogênico qualquer, a primeira barreira contra a infecção se constitui na pele, mucosas e suas secreções (Fig. 25.5). Quando houver quebra, com invasão do organismo do hospedeiro, o passo seguinte será a ativação dos fagócitos polimorfonucleares, que de forma inespecífica tentarão bloquear a infecção por meio da fagocitose e desintegração do patógeno. Se esse sistema não for eficaz, os fagócitos mononucleares entrarão em atividade, fagocitando o patógeno e processando (fragmentando) os antígenos de modo a apresentá-los aos linfócitos T indutores-auxiliadores (CD4+), no contexto de moléculas de classe II do

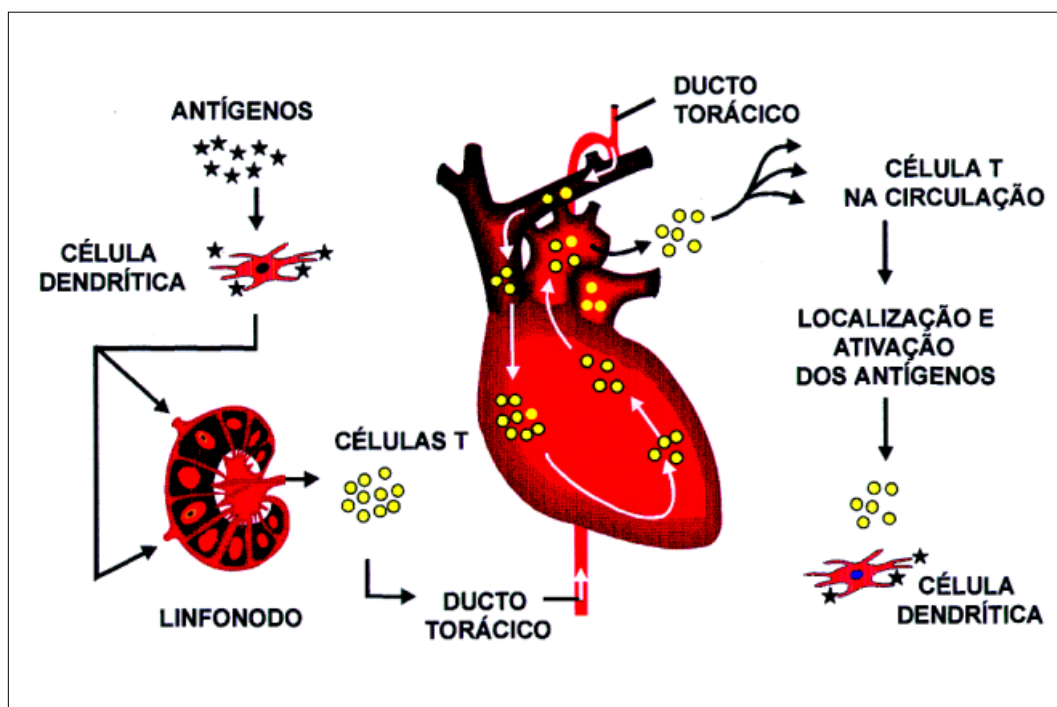



Fig. 25.3 — *Padrões de recirculação linfocitária. Os linfócitos em repouso migram para os linfonodos e retornam ao sangue pelo ducto torácico. Os linfócitos ativados migram para os tecidos, sendo ativados pelo antígeno e migrando pelos vasos linfáticos para os linfonodos regionais.*

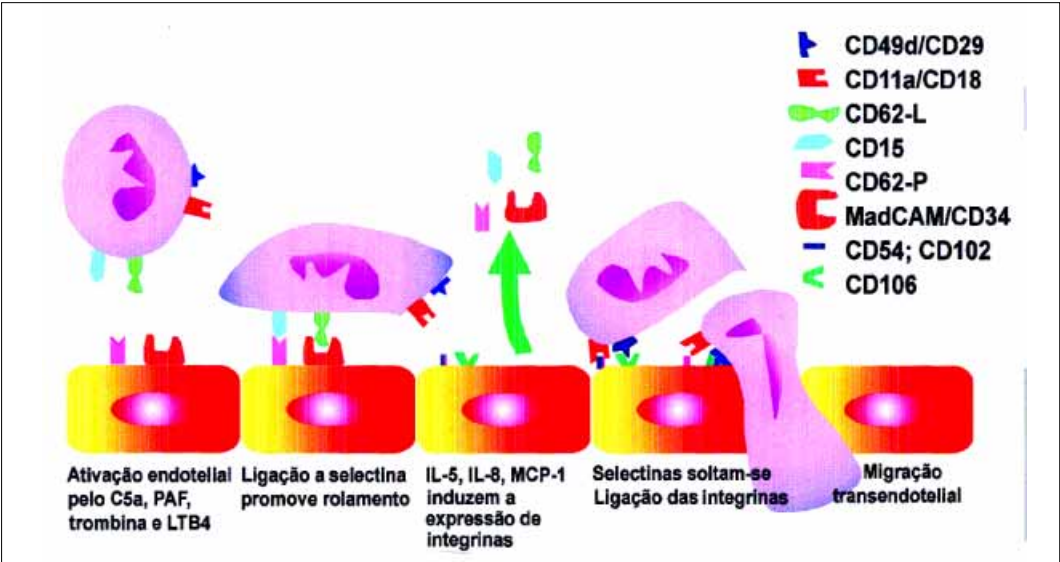



Fig. 25.4 — *Moléculas acessórias de adesão. A migração de células do sistema imune do lúmen dos vasos para os tecidos é dependente da interação de múltiplas moléculas acessórias de adesão, inicialmente aproximando e aderindo e subseqüentemente promovendo a diapedese das células, ou seja, a migração através da parede do vaso.*

Tabela 25.1
Principais Moléculas Acessórias de Adesão, Expressão e Ligantes

Receptor	*Cadeias*	*CD*	*Ligantes*	*Expressão*
VLA-1	$\alpha1\beta1$	49a/29	Colágenos Laminina	Células T ativadas Monócitos Fibroblastos Células mesangiais
VLA-2	$\alpha2\beta1$	49b/29	Colágenos Laminina	Células B e T ativadas Monócitos Plaquetas
VLA-3	$\alpha3\beta1$	49c/29	Colágeno Laminina Fibronectina	Células B Rim Tireóide
VLA-4	$\alpha4\beta1$	49d/29	VCAM-1 Fibronectina	Células hematopoiéticas
VLA-5	$\alpha5\beta1$	49e/29	Fibronectina	Células T de memória Monócitos Plaquetas
VLA-6	$\alpha6\beta1$	49f/29	Laminina	Células T de memória Plaquetas
LPAM-1	$\alpha4\beta1$	49d/104	MadCAM-1	Subpopulações de linfócitos
LFA-1	$\alpha L\beta1$	11a/18	ICAM-1, ICAM-2 ICAM-3	Maioria dos leucócitos
CR3	$\alpha M\beta1$	11b/18	iC3b, iC4b ICAM-1, ICAM-2	Monócitos Neutrófilos Células NK

Continuação

Receptor	*Cadeias*	*CD*	*Ligantes*	*Expressão*
CR4	αXβ1	11c/18	iC3b, iC4b ICAM-1	Macrófagos Células dendríticas
LFA-2 (CD2)		2	LFA-3, CD48 CD59	Células T Células NK
ICAM-1		54	LFA-1, CR3, CR4, CD43	Leucócitos Endotélio ativado
ICAM-2		102	LFA-1, CR3	Endotélio, Monócitos Subtipos de linfócitos
ICAM-3		50	LFA-1	Leucócitos
VCAM-1		106	VLA-4, LPAM-1	Endotélio
MadCAM-1			L-selectina VLA-4	Endotélio de vasos de tecido linfóide de mucosas
PECAM-1		31	Glicosaminoglicanas CD31 αVβ3 integrina	Endotélio, plaquetas Células mielóides Subtipos de linfócitos
L-selectina		62L	MadCAM-1 GlyCAM-1, CD34	Leucócitos
E-selectina		62E	Sialil Lewis-X	Endotélio
P-selectina		62P	Sialil Lewis-X	Endotélio, Plaquetas
GlyCAM-1			L-selectina	Endotélio alto de vênulas (HEV)
CD34		34	L-selectina	Endotélio
Sialoforina		43	ICAM-1 Provavelmente outros	Leucócitos
PSGL-1			P-selectina E-selectina	Leucócitos

complexo principal de histocompatibilidade, iniciando, assim, a fase específica da resposta imune. Essa célula CD4+ terá um importante papel de amplificar a resposta imune por meio da secreção de inúmeras citocinas, que promovem a comunicação entre os diversos tipos de células, que, por sua vez, favorecerão a proliferação, diferenciação e ativação de outros tipos de células como os linfócitos T citotóxicos (CD8+), os linfócitos B, que se transformarão em plasmócitos secretores de imunoglobulinas, e os monócitos que, ativados, evoluirão para sua forma tecidual, o macrófago, muito mais eficaz na fagocitose e destruição de patógenos intracelulares. A seguir, serão descritos, com maiores detalhes, os diversos tipos celulares e moléculas envolvidos nas respostas imunológica e inflamatória.

FAGÓCITOS POLIMORFONUCLEARES

Resumidamente, os leucócitos polimorfonucleares dividem-se em três tipos principais, com funções e características diversas. Os neutrófilos são os mais importantes componentes da resposta inata, sendo fagócitos, por excelência, responsáveis principalmente pela defesa do organismo contra bactérias extracelulares e fungos. Suas deficiências têm como conseqüência processos

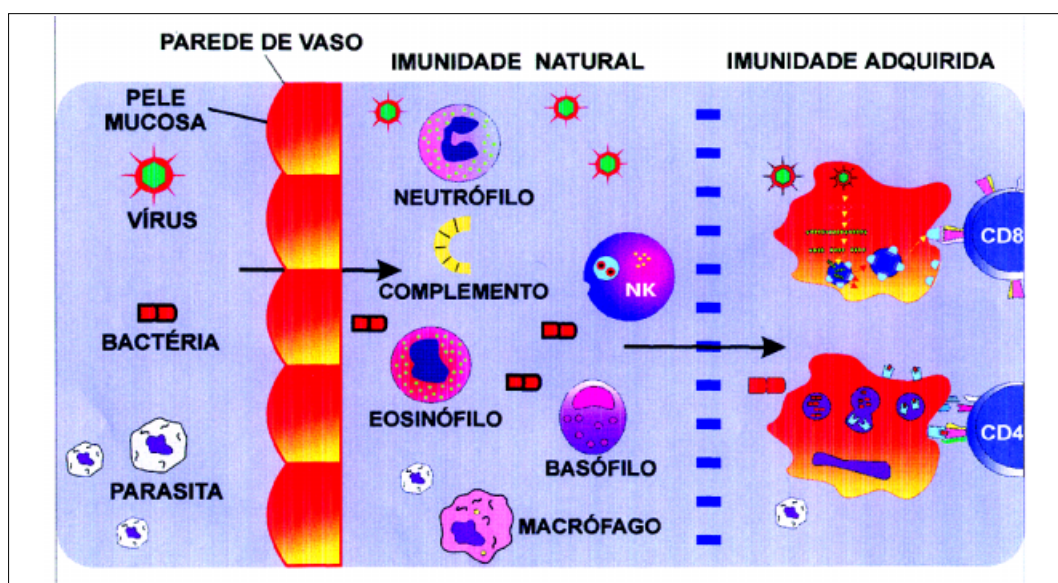



Fig. 25.5 — *Hierarquização da resposta imunológica.*

infecciosos disseminados por esses agentes patogênicos. Os eosinófilos são fundamentais na resposta a parasitas pluricelulares (helmintos), devendo para tanto receber a cooperação de linfócitos. Os basófilos são importantes na defesa das mucosas, juntamente com os mastócitos, aos quais são aparentemente relacionados, liberando mediadores farmacologicamente ativos responsáveis pela vaso e broncomotricidade, quimiotaxia e ativação de macrófagos, linfócitos T e eosinófilos, permitindo a amplificação do processo inflamatório e imunológico desencadeado pelas infestações por helmintos ou pelo contato com alérgenos. É importante ressaltar que os mastócitos, basófilos, eosinófilos e plaquetas são essenciais ao controle da inflamação, respondendo a estímulos da imunidade inata como os componentes C3a e C5a do sistema complemento, assim como as imunoglobulinas como a IgE e a IgG (plaquetas) liberando, dessa forma, aminas vasoativas, prostaglandinas, leucotrienos, citocinas e outros mediadores pró-inflamatórios e antiinflamatórios. Assim, essas células são também denominadas células acessórias ou auxiliares da apresentação antigênica, podendo direcionar a resposta imunológica subseqüente.

FAGÓCITOS MONONUCLEARES E CÉLULAS APRESENTADORAS DE ANTÍGENOS

O outro grupo de fagócitos, denominado mononuclear, compreende os monócitos, forma sangüínea que sofre diferenciação contínua em macrófagos, células teciduais, amplamente distribuídas por todo o organismo (Fig. 25.6), responsáveis não só pela imunidade inata, mas também pela interação com o braço adaptativo, por meio da comunicação com os linfócitos T indutores/auxiliadores (CD4+).

Outros tipos de células capazes de apresentar antígenos em uma forma imunogênica são as células dendríticas (como por exemplo as células de Langerhans, na pele), que migram para os linfonodos onde se transformam em células dendríticas interdigitantes, presentes nas áreas de células T, sendo o mais eficiente tipo de apresentador de antígenos a células T virgens (naïves); os linfócitos B que, através de seu receptor específico de superfície (a imunoglobulina), constituem-se no mais eficaz apresentador de antígenos previamente conhecidos (memória) aos linfócitos T. Algumas características comuns a todas essas células são a capacidade de recirculação e processamento antigênico, a expressão de moléculas do CPH de classe II e do complexo B7 (CD80 ou CD86).

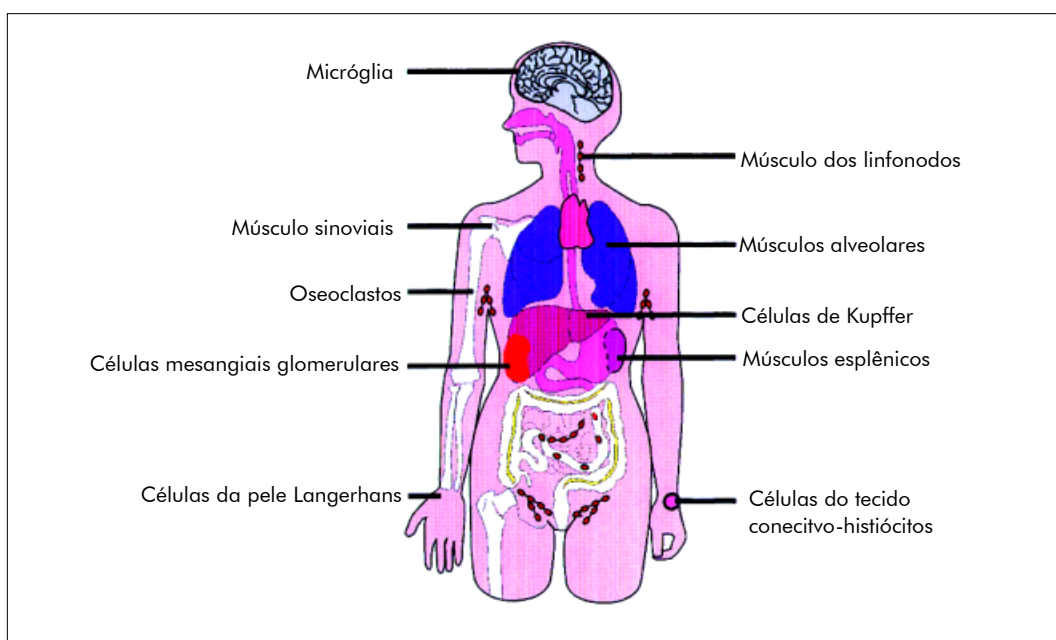



Fig. 25.6 — *Localização das células da linhagem monocítica.*

LINFÓCITOS GRANULARES GRANDES (CÉLULAS NK)

Algumas células com características linfóides não apresentam receptores antigênicos nem outros marcadores típicos dos linfócitos T ou B, ou, por outro lado, expressam uma mistura ambivalente de proteínas de superfície de monócitos e linfócitos, sendo denominadas células nulas. Marcadores utilizados para a sua identificação são o CD16 (IgG Fc R III), o CD56 e o CD57, na ausência de marcadores de T e de B. Essas células são importantes efetores da resposta imunológica, efetuando a citotoxicidade celular dependente de anticorpo (ADCC) e a lise de células tumorais ou infectadas por vírus, que não expressem moléculas do complexo principal de histocompatibilidade (CPH) de classe I. Essas células também podem ser consideradas células acessórias, devido ao fato de secretarem citocinas imunomoduladoras que interferirão na resposta imunológica.

O SISTEMA COMPLEMENTO

O complemento é considerado um importante mediador da inflamação que ocorre como uma resposta natural do tecido do hospedeiro a qualquer lesão. O sistema complemento consiste de, pelo menos, 30 proteínas atuando em uma reação em cascata, funcionando como proteínas de controle ou receptores celulares. Operam em uma seqüência precisa com a finalidade de eliminar microrganismos invasores. O complemento pode ser ativado por uma das três vias: a clássica, dependente de anticorpos; a alternativa ou a das lectinas MBL/MASP (lectina ligadora de manose/serina protease associada a MBL), mais recentemente descoberta. Após a ativação do complemento, peptídeos pró-inflamatórios como as anafilatoxinas C3a e C5a são gerados e o complexo de ataque às membranas C5b-9 é formado. Os produtos de ativação do complemento, especialmente as anafilatoxinas, facilitam uma série de funções biológicas, tais como a quimiotaxia de leucócitos, a degranulação de fagócitos, mastócitos e basófilos, contração da musculatura lisa e aumentam a permeabilidade vascular. Além disso, a geração de radicais tóxicos de oxigênio e a indução da síntese e liberação de metabólitos do ácido araquidônico e citocinas levam à amplificação da resposta inflamatória. Conseqüentemente, o núme-

ro de leucócitos circulantes aumenta, a aderência de células inflamatórias ao endotélio vascular é promovida e os fagócitos são atraídos ao local da invasão microbiana. Atingindo o foco da infecção original, estas células então a reconhecem (através de receptores de complemento), ingerem as partículas recobertas por C3b e matam os microrganismos invasores. Mecanismos antimicrobianos empregados pelo sistema incluem a neutralização, opsonização, lise direta de patógenos ou células infectadas e a amplificação da resposta inflamatória e imune específica. Sob condições fisiológicas, a ativação sem controle do complemento é impedida por um grupo de proteínas reguladoras, circulantes no plasma ou expressas nas superfícies celulares. As células do hospedeiro são protegidas contra ataques deletérios do complemento homólogo através do receptor de complemento 1 (CR1, CD35), a proteína co-fator de membrana (MCP, CD46), assim como por proteínas ancoradas em glicosilfosfatidilinositol (GPI) tais como o fator acelerador de decaimento (DAF, CD55), a proteína ligadora de C8/fator de restrição homólogo (C8bp/HRF) e o CD59.

A importância biológica do sistema complemento para a manutenção da defesa do hospedeiro é ilustrada pela acentuada suscetibilidade à infecção e predisposição a doenças observadas em algumas deficiências congênitas ou adquiridas dos componentes do complemento ou de suas proteínas reguladoras (vide Capítulo 37).

RECEPTORES ESPECÍFICOS PARA ANTÍGENOS

A especificidade da resposta imune foi um grande avanço que permitiu a adaptação do hospedeiro às rápidas mudanças ocorridas nos agentes patogênicos. Entretanto, para tal, tornou-se necessária a criação de um mecanismo capaz de gerar uma diversidade de receptores da mesma ordem de grandeza que o repertório potencial de antígenos, que se situa por volta de 10^{17}. É importante assinalar que, caso tal diversidade fosse acompanhada por número similar de genes, seria necessária a manutenção de um número maior de genes apenas para a defesa do hospedeiro do que para todas as outras funções necessárias à manutenção da própria vida. Para transpor esse obstáculo criou-se um sistema de multiplicação de genes, que apresentam conseqüente diversificação decorrente do acúmulo de mutações, seguida da recombinação desses segmentos gênicos produzidos, capaz de gerar o grau de diversidade necessária com um número relativamente pequeno de genes. Esse sistema recombinatório, altamente especializado, é utilizado tanto para a geração das imunoglobulinas (Ig) quanto dos receptores das células T (TCR).

Existem três tipos de moléculas ligantes de antígenos envolvidas no reconhecimento imunológico específico (Fig. 25.7), o receptor para antígenos da célula B (Ig), o receptor para antígenos da célula T (TCR) e as moléculas de classe I e de classe II do complexo principal de histocompatibilidade (CPH; HLA no homem). A Ig e o TCR são altamente polimórficos e variam entre clones de células. As moléculas do CPH são altamente polimórficas e variam entre diferentes membros de uma população, mas não se diversificam dentro de um indivíduo. Sua função primordial é a de apresentar peptídeos antigênicos para o reconhecimento pelos linfócitos T. Esse complexo apresenta três classes de antígenos: de classe I (HLA A, B, e C) presentes em todas as células nucleadas do organismo e responsáveis pelo reconhecimento de células-alvo por linfócitos T citotóxicos; de classe II (HLA DP, DQ e DR) presentes nas células apresentadoras de antígenos (monócitos, linfócitos B, linfócitos T ativados e células endoteliais, entre outras); de classe III, não relacionados à apresentação de antígenos, sendo constituídos por proteínas do sistema complemento e moléculas acessórias como os fatores de necrose tumoral (TNF).

O sistema imune especializou-se no reconhecimento de fragmentos antigênicos, denominados epítopos, compostos de oligopeptídeos, derivados lipídicos ou glicídicos, que podem ser compartilhados por diversos agentes patogênicos, mas também por estruturas próprias do organismo hospedeiro. Isso gera um grau de dificuldade no discernimento de quais antígenos devem ser ou não tolerados.

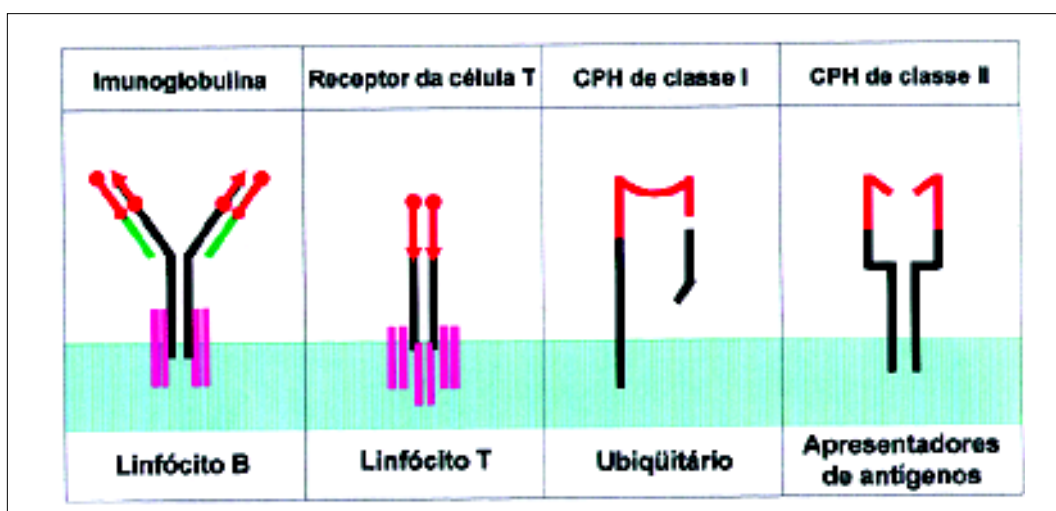



Fig. 25.7 — *Moléculas ligantes de antígenos. Representação das estruturas das moléculas associadas ao reconhecimento antigênico. As regiões em vermelho correspondem às regiões variáveis dessas moléculas, e as em preto às regiões constantes. As cadeias em violeta compreendem as moléculas transdutoras de sinais.*

LINFÓCITOS T E EDUCAÇÃO TÍMICA

Para que tal capacidade de reconhecimento dos antígenos estranhos ocorra de forma relativamente simples, os receptores dos linfócitos T identificam somente os antígenos próprios (*self*), sendo os antígenos não próprios (*non self*) detectados como mera alteração do próprio. Para que ocorra esse auto-reconhecimento, as células primordiais linfóides T cumprem um estágio de sua vida no timo, onde terão contato, pela primeira vez, com os antígenos de histocompatibilidade de classe I e de classe II. (Fig. 25.8).

Nessa fase da maturação, esses precursores linfóides expressam tanto CD4 quanto CD8, sendo o início da expressão do complexo CD3/TCR instrumental para a seleção tímica. Quer dizer, o TCR que apresentar afinidade por moléculas do CPH de classe I induzirá a proliferação de clones que persistirão expressando CD8, enquanto os com afinidade para as moléculas de classe II serão CD4+. As células que não reconhecerem as moléculas de classe I ou as de classe II entrarão em apoptose ("morte por abandono"). Essa fase acima citada é denominada de seleção positiva. Com o aumento da expressão do complexo CD3/TCR, pode-se depreender que ocorrerá aumento da avidez da ligação com as moléculas de histocompatibilidade, sendo definida avidez como o produto da afinidade de cada ligação pelo número de ligações. Isso levará à fase de seleção negativa, que será regida justamente pelo fato de interações muito ávidas entre o TCR e o CPH induzirem a morte celular dos pré-linfócitos T por apoptose. Tal fato torna-se óbvio, devido ao fato dessas interações serem inúteis, por não permitirem aumento da afinidade da ligação do TCR após a ligação de um peptídeo antigênico não próprio ao CPH, quer dizer, não permite o reconhecimento do "próprio" alterado (não próprio), quando esse linfócito sair do timo e fizer parte do *pool* de linfócitos T periféricos. Por outro lado, essas células muito ávidas pelo próprio (*self*) permitirão o surgimento de doenças auto-imunes (vide Capítulo 28).

LINFÓCITOS B E IMUNOGLOBULINAS

O outro tipo de célula caracterizado pela especificidade de resposta é o linfócito B, responsável pelo reconhecimento de antígenos livres no plasma e nas secreções. Para tanto, seu sistema de reconhecimento (a imunoglobulina — Ig) é produzida em duas formas: a primeira, fixa

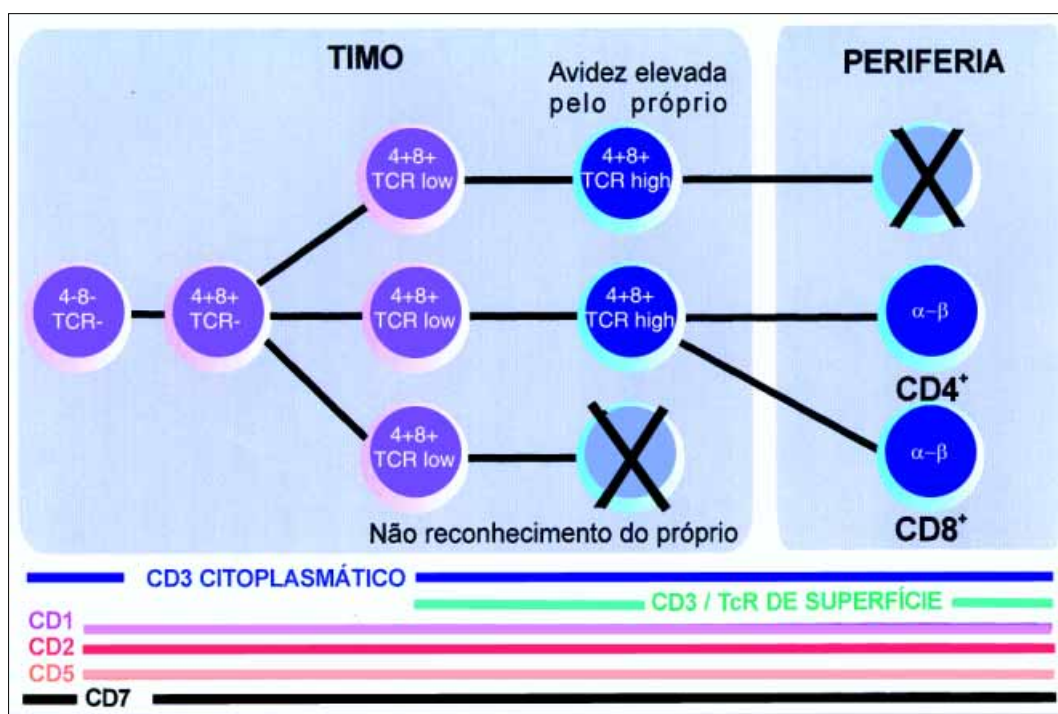



Fig. 25.8 — *Educação tímica. Os precursores linfóides adentram o timo e posteriormente adquirem os receptores específicos para antígenos, instrumentais para a seleção positiva e a seleção negativa.*

à membrana celular (de superfície), responsável pela ativação antígeno-específica dos linfócitos B; e a segunda, de secreção, que tem a capacidade de ligar-se a receptores específicos nas células fagocíticas, ou a proteínas do sistema complemento, de modo a designá-los como seus braços efetores, amplificando seu potencial lítico. Outro fato que diferencia as imunoglobulinas é sua capacidade de reconhecer os antígenos em sua configuração natural, não necessitando apresentação prévia, como ocorre com os receptores de células T.

Assim, esse sistema de anticorpos e complemento permite a facilitação da fagocitose (denominada opsonização) de bactérias capsuladas, cuja aderência às células fagocíticas é bastante difícil, sendo as imunoglobulinas responsáveis pela especificidade e as proteínas do complemento pela potencialização da ligação.

Existem nove isótipos (classes e subclasses) de imunoglobulinas, determinadas pelos domínios variáveis das cadeias pesadas, a saber: IgM, IgG (1, 2, 3, 4), IgA (1, 2), IgD e IgE (Tabela 25.2). A região carboxila-terminal apresenta domínios constantes, responsáveis pela função efetora de cada isótipo, enquanto a região aminoterminal compreende a parte variável, gerada pelos mecanismos de recombinação gênica, capaz de exercer a discriminação dos diversos peptídeos antigênicos, ou seja, a especificidade da resposta.

É importante que ressaltemos que os linfócitos B produzem, após o primeiro contato com o antígeno, imunoglobulina da classe IgM, que se polimeriza e ativa a cascata de complemento com alta eficácia. Em um segundo contato com o mesmo antígeno, ou antígenos estruturalmente relacionados, descendentes desses linfócitos (denominados células B de memória) são novamente recrutados e passam a secretar uma nova classe de imunoglobulina, que pode ser a IgG, IgA ou IgE, dependendo do estímulo antigênico, dos fatores acessórios de ativação da resposta imunológica e mesmo do sítio de apresentação do antígeno.

Além desse tipo de linfócito B clássico (denominado B2), que secreta todas as classes de Ig, existe também um segundo tipo de linfócito B, que expressa o marcador CD5 e é denomi-

Tabela 25.2
Características Funcionais dos Diversos Isótipos de Imunoglobulinas. Cada Isótipo de Ig Humana Apresenta Funções Especializadas e Distribuição Característica

Atividade funcional	*IgM*	*IgD*	*IgG1*	*IgG2*	*IgG3*	*IgG4*	*IgA*	*IgE*
Neutralização	+	-	++	++	++	++	++	-
Opsonização	-	-	+++	-	++	+	+	-
Sensibilização de células NK	-	-	++	-	++	-	-	-
Sensibilização de mastócitos	-	-	-	-	-	-	-	++++
Ativação de complemento	++++	-	++	+	++	-	+	-
Distribuição	*IgM*	*IgD*	*IgG1*	*IgG2*	*IgG3*	*IgG4*	*IgA*	*IgE*
Transporte pelo epitélio	+	-	-	-	-	-	+++ dímeros	-
Transporte pela placenta	-	-	+++	+++	+++	+++	-	-
Difusão em sítios extravasculares	+/-	-	+++	+++	+++	+++	++ monômeros	+
Níveis séricos médios (mg ml^{-1})	1,5	0,04	9	3	1	0,5	2,1	$3x10^{-5}$

nado linfócito B1. Essas células existem em maior proporção na vida fetal e perinatal, populando primordialmente a cavidade peritoneal e os sítios de barreira mucosa do trato gastrointestinal e geniturinário. Outra diferença importante dessas células prende-se ao fato de serem auto-replicativas, independentemente do contato com antígenos, e de apresentarem elevada tendência ao reconhecimento de auto-antígenos.

FASES DA RESPOSTA IMUNOLÓGICA

As respostas imunes são baseadas na ativação de clones de linfócitos que reconhecem o antígeno iniciador da resposta. Devido ao fato de existirem por volta de 10^{12} linfócitos em um ser humano, pode-se supor que o número de células que reconheça um antígeno, em particular, seja relativamente pequeno, e que a maioria dessas células nunca seja utilizada durante a vida do indivíduo. Assim, a primeira fase da resposta imunológica envolve o reconhecimento do antígeno e a expansão de clones responsivos.

A fase seguinte compreende a diferenciação das células responsivas, o recrutamento e ativação dos sistemas efetores, como por exemplo a produção de anticorpos, a geração de células T citotóxicas, a ativação de macrófagos etc., de modo a eliminar o antígeno iniciador da reação e resolver o dano tecidual causado pela infecção. Esse processo será descrito mais detalhadamente a seguir.

APRESENTAÇÃO DO ANTÍGENO E ATIVAÇÃO CELULAR

Dessa forma, a apresentação do antígeno dependerá da interação de moléculas complementares presentes na célula apresentadora (CPH) e no linfócito T (TCR), que permitem às células T reconhecer antígenos originados em outras células. (Fig. 25.9). O antígeno pode ser endógeno, como por exemplo um peptídeo derivado de uma célula neoplásica ou infectada por um vírus, ou exógeno, como um antígeno fagocitado por uma célula apresentadora de antígeno. É importante ressaltar que a resposta imune só será desencadeada se a célula apresentadora tiver o mesmo haplótipo HLA (ou seja, o mesmo conjunto de moléculas do complexo HLA)

que o linfócito T respondedor (Fig. 25.10). Esse fenômeno é denominado restrição genética da apresentação antigênica, e é decorrente da educação tímica, quer dizer, da seleção do repertório de receptores de células T adequados. As duas diferentes classes de moléculas do CPH medeiam dois tipos distintos de apresentação antigênica, envolvendo diferentes vias de processamento. As moléculas de classe I capturam fragmentos peptídicos sintetizados pela célula (endógenos) no reticuloendoplasmático ou no citosol. Por outro lado, as moléculas de classe II capturam material endocitado pela célula apresentadora.

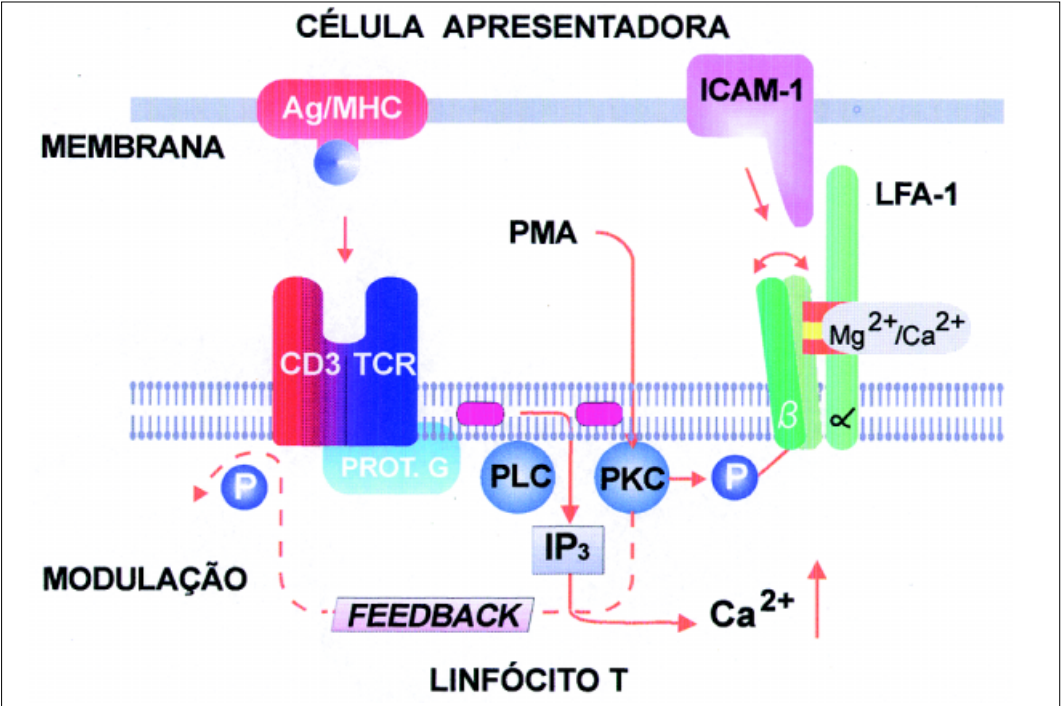



Fig. 25.9 — *Apresentação do antígeno e ativação celular. O peptídeo antigênico apresentado pela molécula do CPH de classe II iniciará uma cascata de sinais que por fim levará à proliferação, síntese de citocinas etc.*

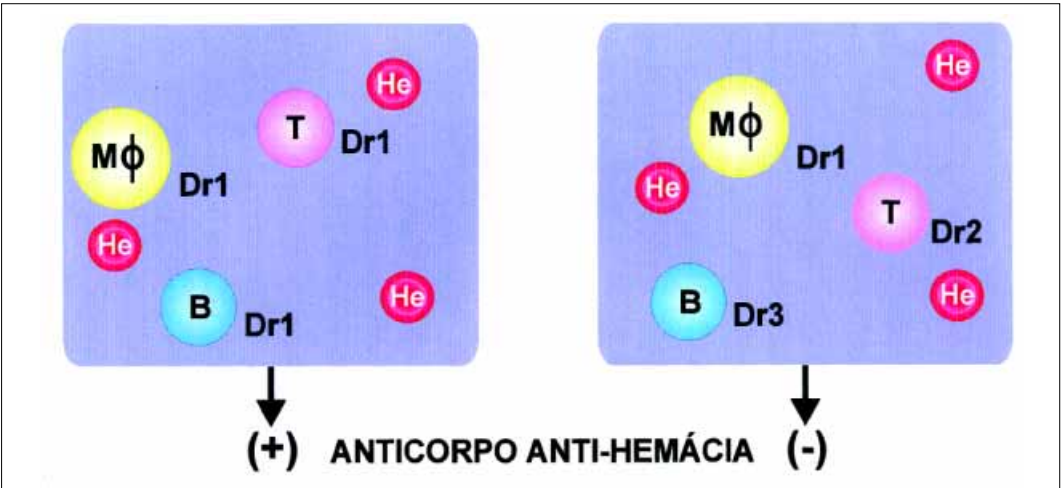



Fig. 25.10 — *Restrição genética da apresentação antigênica. Um antígeno somente é adequadamente apresentado no contexto de moléculas do CPH que compartilhem a mesma especificidade.*

COOPERAÇÃO CELULAR NA RESPOSTA IMUNE

A classe de molécula do CPH não é o único fator que afeta a apresentação do antígeno. O desenrolar do reconhecimento pelo TCR da molécula do CPH associada ao peptídeo antigênico é dependente dos sinais coestimulatórios que acompanham a apresentação antigênica. Esses sinais podem ser derivados do contato célula-célula (por exemplo, interações de moléculas acessórias de adesão) (Fig. 25.11) ou através de citocinas que determinarão o tipo de resposta iniciada.

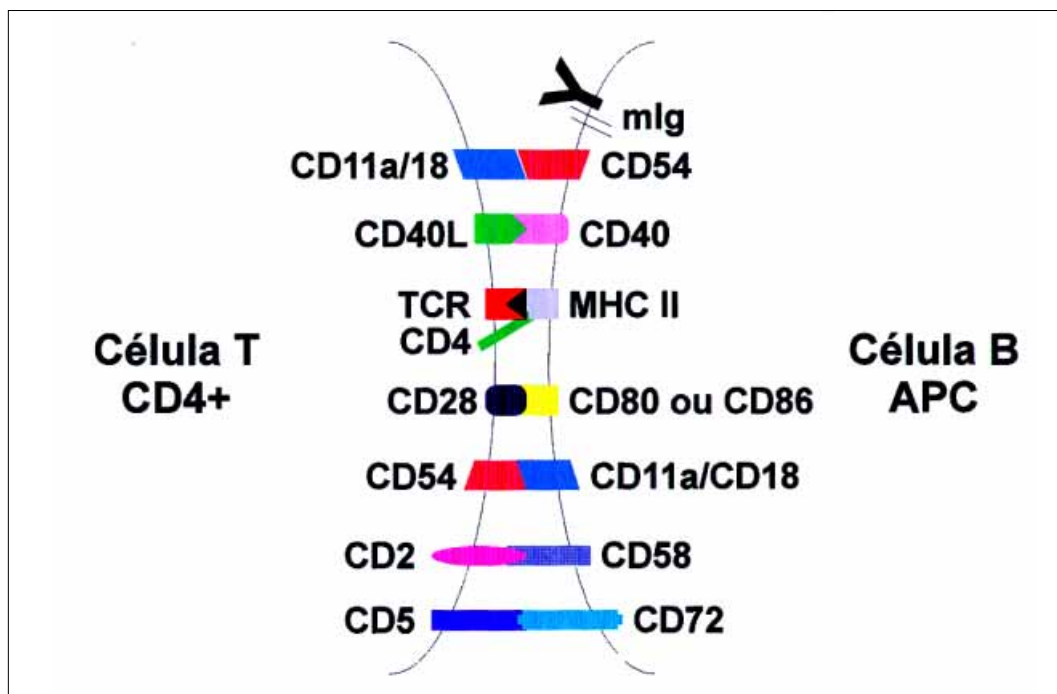



Fig. 25.11 — *Interação entre a célula apresentadora de antígeno (no caso, um linfócito B) e o linfócito T CD4+. Várias dessas interações direcionam a resposta imunológica subseqüente para predominantemente celular ou humoral.*

Além disso, diferentes tipos de células apresentadoras de antígeno, assim como diferentes locais do corpo, também interferem muito no tipo de resposta imune desencadeada. Por exemplo, um antígeno apresentado na pele será capturado por células de Langerhans, que migrarão para os linfonodos regionais e induzirão uma resposta mediada por células. Por outro lado, um antígeno apresentado no trato gastrointestinal será capturado pelas células apresentadoras de antígeno das placas de Peyer e apresentado aos linfócitos T que preferencialmente promovem a secreção de IgA e aos linfócitos B secretores de IgA. Se um linfócito receber uma sinalização incompleta, pode tornar-se tolerante, de modo a não responder subseqüentemente a uma estimulação adequada. Da mesma forma, fagócitos e células acessórias também necessitam sensibilização por anticorpos ou ativação por citocinas de modo a atingirem a plenitude de suas funções efetoras. É importante que compreendamos que essas interações entre células e fatores solúveis são extremamente bem coordenadas, ocorrendo no organismo em locais determinados dos órgãos linfóides. Por exemplo, os centros germinativos dos linfonodos contêm grande número de células B, pequeno número de células T CD4+, células dendríticas foliculares e macrófagos, com células B IgD+ na zona do manto suprajacente. Essa organização estrutural faz com que a ativação das células ocorra de forma hierarquizada. Além dos contatos célula a célula decorrentes dessa organização e dependentes das diversas formas de moléculas acessó-

rias de adesão, a exposição às citocinas presentes nesse ambiente microecológico garante a ação apenas nas células adequadas.

MOLÉCULAS ACESSÓRIAS DE ADESÃO

A adesão de leucócitos a outros tipos celulares e entre diferentes tipos de leucócitos ocorre em virtualmente todas as respostas imunológicas; inicialmente, os leucócitos necessitam ligar-se a células do estroma da medula óssea e do timo para receber sinais de diferenciação adequados; posteriormente, ligam-se a células endoteliais quando deixam a circulação sangüínea para adentrar os tecidos e, finalmente, nos tecidos aderem-se a macromoléculas da matriz extracelular. Todas essas interações intercelulares são mediadas por diversos pares de moléculas acessórias de adesão. Essas agem não somente como uma "cola" molecular passiva, mas, na maioria dos casos, também como desencadeadores de sinais que alteram o comportamento das células envolvidas. Esses sinais podem ser tanto estimulatórios, levando à proliferação, migração orientada ou indução de uma função efetora; por outro lado, podem ser inibitórios, suprimindo essas atividades ou mesmo induzindo a morte celular.

É importante lembrar que algumas dessas células (especialmente os linfócitos) podem reentrar na corrente sangüínea através dos linfáticos e repetir esse circuito (sangue → tecidos → linfa → sangue) diversas vezes, isto é, recirculam. Outras células, como os granulócitos e monócitos, permanecem nos tecidos, não podendo retornar ao sangue. Mesmo os linfócitos, mostram uma predileção para deixar a corrente sangüínea em locais específicos, usualmente onde encontraram o antígeno pela primeira vez; esse fenômeno é denominado *homing*. Tanto os linfócitos T como B deixam o sangue em direção aos tecidos linfóides por meio da ligação a células endoteliais altas presentes nas vênulas pós-capilares. Essas vênulas especiais ocorrem constitutivamente nos linfonodos, placas de Peyer e outros tecidos linfóides associados às mucosas (MALT). Diferentes linfócitos apresentam diferentes receptores de *homing* que permitem um direcionamento para um órgão linfóide em particular ou a um tecido inflamado.

CITOCINAS

Citocinas são proteínas ou glicoproteínas solúveis produzidas por células para afetar o comportamento de outras células. São moléculas extremamente potentes que medeiam seus efeitos biológicos em concentrações picomolares e atuam via receptores de superfície com os quais elas combinam com elevada afinidade. A distribuição desses receptores nos diferentes tipos de células determina o grau de interatividade da citocina. A maioria das citocinas é secretada, contudo algumas são expressas na membrana celular ou armazenadas na matriz extracelular. A maioria delas é produzida somente após estimulação da célula produtora. Poucas delas são constitutivamente produzidas. Seus efeitos são usualmente autócrinos ou parácrinos, quer dizer, atuam a curtas distâncias, na intimidade dos órgãos linfóides.

As atividades das citocinas são extremamente variadas, caracterizadas pela pleiotropia, redundância, sinergia e antagonismo. Muito freqüentemente uma única citocina atua em diversos tipos celulares e estimula respostas diferentes (pleiotropia). Todavia, freqüentemente, duas diferentes citocinas podem induzir uma resposta similar (redundância). O efeito combinado de duas citocinas é maior do que o efeito cumulativo das citocinas individualmente (sinergia). Por fim, existem citocinas que inibem o efeito de outras (antagonismo). As interações antagônicas são mecanismos importantes na regulação das ações das citocinas.

A função das citocinas é, em geral, coordenar a ação de muitos tipos diferentes de células participantes da resposta imune e inflamatória. Mais especificamente, suas funções incluem o controle da proliferação e diferenciação de células hematopoiéticas, o recrutamento de leucó-

citos para o sítio da infecção e a ativação de leucócitos e de seus mecanismos efetores. A secreção de uma citocina segue-se à ativação da célula produtora. As citocinas secretadas induzem um elevado nível de expressão de receptores na célula-alvo e ativam outras células produtoras. Essa última secreta diferentes citocinas que novamente agem em células produtoras e células-alvo, e assim sucessivamente até que um grande número de células diferentes tenha sido envolvido na resposta.

Dessa forma, após a apresentação do antígeno pela APC, ocorrerá a ativação do linfócito T indutor/auxiliador (CD4+) que secretará baixos níveis de IL-2 (denominada resposta T_H0). A presença do receptor para essa citocina na célula-alvo levará o sinal gerado na membrana para o interior da célula que entrará em ciclo replicativo. Dependendo dos sinais auxiliares, provindos de células acessórias, ocorrerá um direcionamento para uma de duas vias principais: uma resposta predominantemente celular (denominada T_H1), dependente de citocinas como a IL-2, o interferon-gama (IFN-γ) e o TNF-β, entre muitas outras; uma resposta predominantemente humoral (designada T_H2), onde a IL-4, a IL-10 e a IL-13, entre outras, são instrumentais (Fig. 25.12.). É óbvio que essa divisão tem propósitos fundamentalmente didáticos, visto que na realidade uma resposta imune normal é intermediária entre estas duas formas polares. Existe ainda mais uma variante dependente basicamente da secreção de TGF-β, denominada T_H3, que suprime a maioria das funções imunes e inflamatórias, contudo induz a secreção de IgA pelos linfócitos B presentes no tecido linfóide associado ao trato gastrointestinal, importante nas respostas imunes desse local.

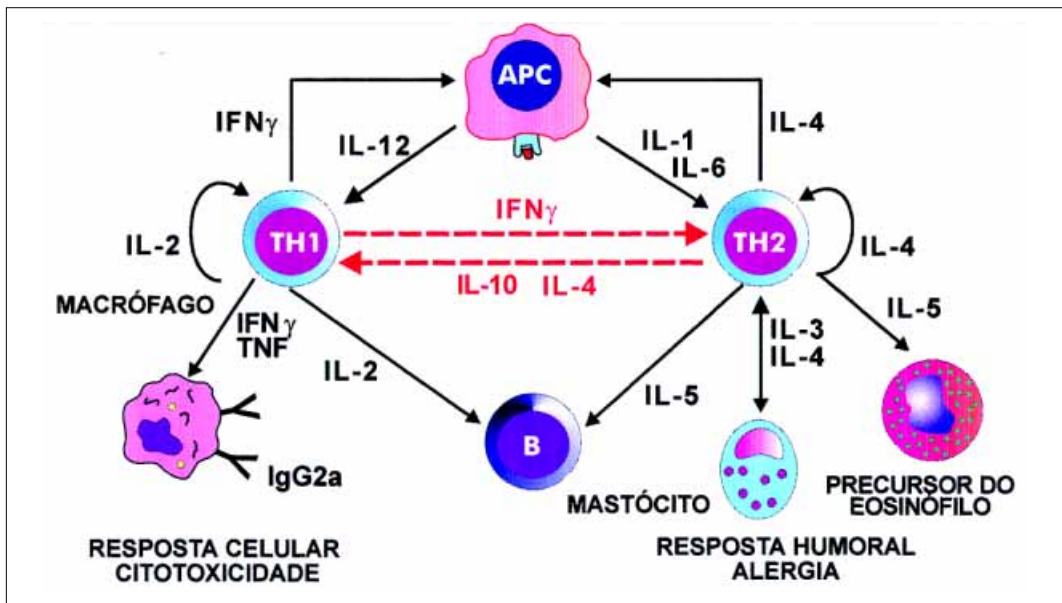



Fig. 25.12 — *Direcionamento da resposta imunológica. Dependendo dos sinais acessórios, a célula T indutora/auxiliadora pode direcionar a resposta imunológica para predominantemente celular (T_H1) ou humoral (T_H2). As setas em preto representam os sinais positivos e os em vermelho os sinais negativos (supressão).*

Devido ao fato das ações das citocinas serem bastante diversificadas, somente com a caracterização estrutural foi possível classificá-las em famílias, como podemos ver abaixo:

As hematopoietinas incluem diversas citocinas envolvidas na proliferação e diferenciação de células hematopoiéticas.

Os interferons (IFN) são proteínas sintetizadas por células infectadas por vírus ou outros patógenos, que impedem (interferem) uma segunda infecção concomitante.

As interleucinas (IL), como a IL-1, secretada por um grande número de células, como os monócitos, células de Langerhans, linfócitos T e B, células NK, endotélio vascular, fibroblastos, queratinócitos, condrócitos etc. Da mesma forma, sua ação ocorre sobre os linfócitos T e B, monócitos, macrófagos, neutrófilos, células epiteliais e endoteliais, osteoblastos e hepatócitos, entre outras células. Sua função é basicamente pró-inflamatória.

Os fatores de necrose tumoral (TNF-α, TNF-β e linfotoxina-β) são codificados por genes ligados ao CPH, secretados por monócitos/macrófagos e linfócitos T, apresentando efeitos gerais bastante semelhantes aos da IL-1.

O nome fator de crescimento e transformação (TGF) foi dado a dois tipos diferentes de moléculas, atualmente denominadas TGF-α e TGF-β. A molécula TGF-α é relacionada ao fator de crescimento epidérmico (EGF). Por outro lado, o TGF-β ocorre em cinco diferentes formas, sendo produzidas por inúmeras células diferentes e envolvidas na inibição da proliferação celular, sendo importantes no reparo dos tecidos, hematopoiese e, no caso da TGF-β2, na indução da síntese de IgA.

As quimiocinas são moléculas de baixo peso molecular que atuam na resposta inflamatória como fatores quimiotáticos. Essas moléculas são classificadas em dois grupos principais definidos pela similaridade na região dos resíduos de cisteína: as C-X-C ou α quimiocinas (onde X corresponde a qualquer resíduo de aminoácido) tendem a atrair neutrófilos, enquanto as C-C ou β quimiocinas atraem monócitos e, em menor grau, eosinófilos e certos linfócitos. Dessa forma, elas são importantes no recrutamento de células na imunidade inata e adquirida.

Tabela 25.3
Características das Citocinas. As Principais Fontes das Citocinas com Características, Alvos e Efeitos Principais são Listadas. Algumas Citocinas como a IL-1 e a IL-6 Têm Diversas Fontes e a Maioria das Citocinas Age em Mais de um Tipo Celular

Citocina	*Cromossomo*	*Fonte*	*Célula-alvo*	*Efeitos Biológicos Principais*
IL-1α	2q12-21	Macrófagos	Células T e B Macrófagos Outras	Indução de IL-2, IL-4, IFN, secreção de Ig, neutrofilia, febre, fibrose, proteínas de fase aguda etc.
IL-1β	2q13-21	Células epiteliais	Células T e B Macrófagos Outras	Os mesmos acima
IL-2	4q26-27	Células T_H1	Células T e B Células NK	Proliferação Cooperação com outras citocinas
IL-3	5q23-31	Células T Mastócitos Eosinófilos	Progenitores Mastócitos Macrófagos Basófilos Eosinófilos	Proliferação e diferenciação celular
IL-4	5q31	Células T_H2 Mastócitos Basófilos	Células T e B Mastócitos Monócitos Progenitores	Ativação de células B Direcionamento para a síntese de IgE e IgG4
IL-5	5q23-31	Células T_H2 Mastócitos Eosinófilos	Eosinófilos Basófilos Células B	Proliferação e diferenciação celular
IL-6	7q21p14	Macrófagos Mastócitos Células T_H2 Fibroblastos	Células T e B Plasmócitos Hepatócitos Osteoclastos	Proliferação e diferenciação de células T e B, reação de fase aguda

Continuação

Citocina	*Cromossomo*	*Fonte*	*Célula-alvo*	*Efeitos Biológicos Principais*
IL-7	8q12-13	Células estromais	Precursores linfóides T e B, monócitos	Proliferação de células pré-B e pré-T
IL-8	17q	Macrófagos Células T Fibroblastos Queratinócitos Células NK e endoteliais	Neutrófilos Células T e B Basófilos Monócitos Queratinócitos Endotélio	Quimiotaxia, *burst* oxidativo, degranulação, ↓ IgE dependente de IL-4, ↑ da adesão
IL-9	5q31.1	Células T_H2	Células T Macrófagos	Proliferação
IL-10	1	Células T_H2 Monócitos Queratinócitos	Células T_H1 Células B Macrófagos	Supressão da função T_H1 e do macrófago ↑ síntese de Ig
IL-11	19q13.3-13.4	Estroma da medula óssea	Progenitores de células B Megacariócito	Diferenciação, reação de fase aguda
IL-12	3p12-q13.2 4q31	Células B Monócitos	Células T Células NK	Proliferação, ativação
IL-13	5q31	Células T_H	Macrófagos Células B	Inibição da ativação e liberação de citocinas de células T_H1
IL-14	?	Células T e B Células dendríticas foliculares	Células B	Proliferação, inibição da secreção de Ig
IL-15	?	Monócitos Células epiteliais	Células T Células LAK	Proliferação
IL-16	2q31	Células T CD8+	Células T CD4+ antiapoptose de T	Quimiotaxia de CD4+, Mϕ, Eosino,
IL-17	?	Células T CD4+	Fibroblastos Outras células?	Produção de IL-6 e IL-8 Indução de ICAM-1
IL-18		Mϕ ativ. e céls.de Kupffer	Células T e NK	Indução de produção de IFN-γ, direciona para T_H1
GM-CSF	5q21-32	Células T Macrófagos Células endoteliais	Progenitores hematopoiéticos	Proliferação e diferenciação Ativação
G-CSF	17q21-22	Macrófagos Fibroblastos Células endoteliais Estroma de medula óssea	Precursores de neutrófilos	Proliferação e diferenciação Ativação
IFN-α	9p22	Linfócitos Monócitos Macrófagos	Células não infectadas	Inibição da replicação viral
IFN-β	9p22	Fibroblastos Algumas células epiteliais	Células não infectadas	Inibição da replicação viral
IFN-γ	12q24.1	Células T_H1 Células NK	Muitos tipos celulares	Ativação de macrófagos Ativação de células NK

Continuação

Citocina	*Cromossomo*	*Fonte*	*Célula-alvo*	*Efeitos Biológicos Principais*
TNF-α	6p21.3	Macrófagos Células NK	Muitos tipos celulares	Inflamação local Ativação de células endoteliais
TNF-β	6p21.3	Células T e B ativadas	Células tumorais	Lise de células tumorais Ativação de células endoteliais
TGF-β	19q13.1	Plaquetas Macrófagos Células T_H3	Monócitos Macrófagos Células B	Inibição da proliferação Efeito antiinflamatório Direcionamento para a IgA

É importante ressaltar que o sistema imunitário apresenta extensa comunicação com os sistemas nervoso e endócrino, tanto através de terminações nervosas autonômicas como de hormônios e neuropeptídeos, delimitando assim uma nova área de estudo, a psiconeuroendocrinoimunologia. Essa comunicação entre os dois sistemas cognitivos do organismo provê um canal de regulação que pode explicar a relação entre as doenças psiquiátricas, mormente os distúrbios do humor, e doenças somáticas nas quais o sistema imune tem um papel preponderante, como as doenças auto-imunes e as neoplasias.

MECANISMOS EFETORES DA RESPOSTA IMUNOLÓGICA

Uma vez desencadeada a resposta imunológica, ela poderá ser finalizada por uma série de mecanismos efetores diferentes. No contexto da resposta humoral, os anticorpos sintetizados pelos linfócitos B, os diferentes isótipos apresentam características biológicas diversas. Assim, a simples ligação da Ig com o antígeno poderá inativá-lo (como exemplo temos vírus, toxinas etc.). Por outro lado, a IgM, IgG1, IgG2 e IgG3 podem ativar diretamente a cascata do complemento (denominada ativação pela via clássica), levando à formação de diversos mediadores pró-inflamatórios e, ao final da via de ativação, à formação do complexo de ataque à membrana (C5b-C9), que levará à formação de poros na membrana da célula atacada (por exemplo uma bactéria) que será destruída por choque osmótico (Fig. 25.13).

No entanto, a atividade mais importante desse sistema efetor parece ser a opsonização, mediada por fragmentos de C3 e IgG, que amplifica a capacidade de células que apresentam receptores para C3b e para a fração constante de IgG. Esses receptores para IgG presentes nas células podem também se envolver na citotoxicidade contra alvos identificados por Ig, denominada citotoxicidade celular dependente de anticorpo (ADCC).

MECANISMOS EFETORES DA RESPOSTA IMUNOLÓGICA CELULAR

A despeito da resposta imune humoral (mediada por anticorpos e complemento) exercer um papel primordial na defesa do hospedeiro, o organismo também requer uma variedade de mecanismos celulares para combater eficientemente a maioria dos desafios antigênicos. Isto é particularmente importante frente às infecções virais, por bactérias e parasitas intracelulares, assim como para combater as neoplasias. Dentre os mecanismos líticos celulares, os principais são os dependentes dos linfócitos T citotóxicos (CD8+), que exercem sua citotoxicidade sobre células alteradas, reconhecendo o antígeno no contexto de moléculas de classe I do CPH (ubiqüitárias) (Fig. 25.14).

Outro grande efetor celular compreende as células NK, cujo reconhecimento dos alvos ainda é parcialmente desconhecido, sabendo-se todavia que a presença de moléculas de classe

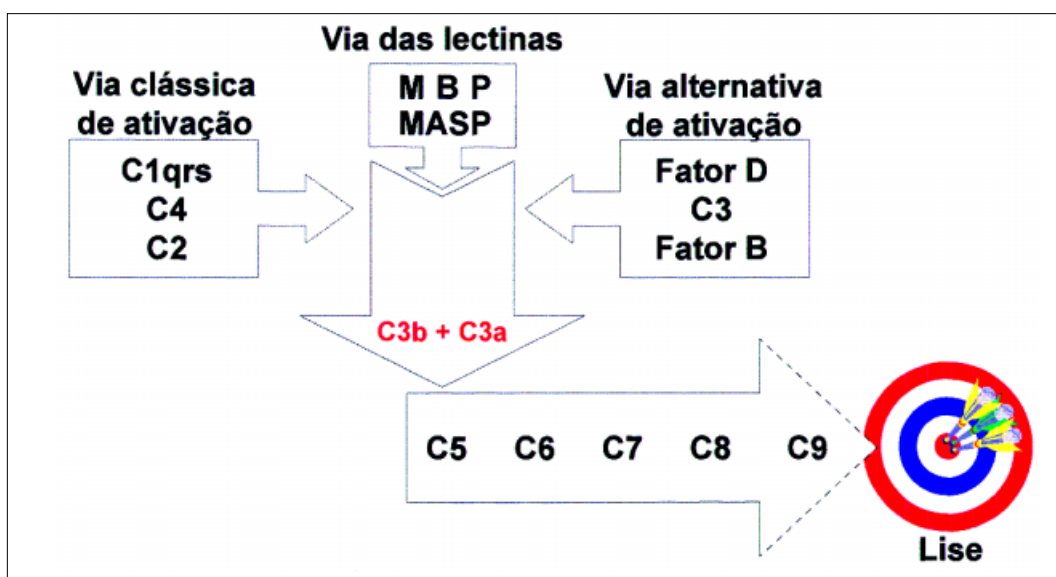



Fig. 25.13 — *Mecanismos efetores da resposta humoral. O sistema complemento, ativado pela via clássica por anticorpos das classes IgM ou IgG, leva à formação de mediadores inflamatórios como o C3a e o C5a, e ao complexo de ataque à membrana, que induz a lise da célula alvo.*

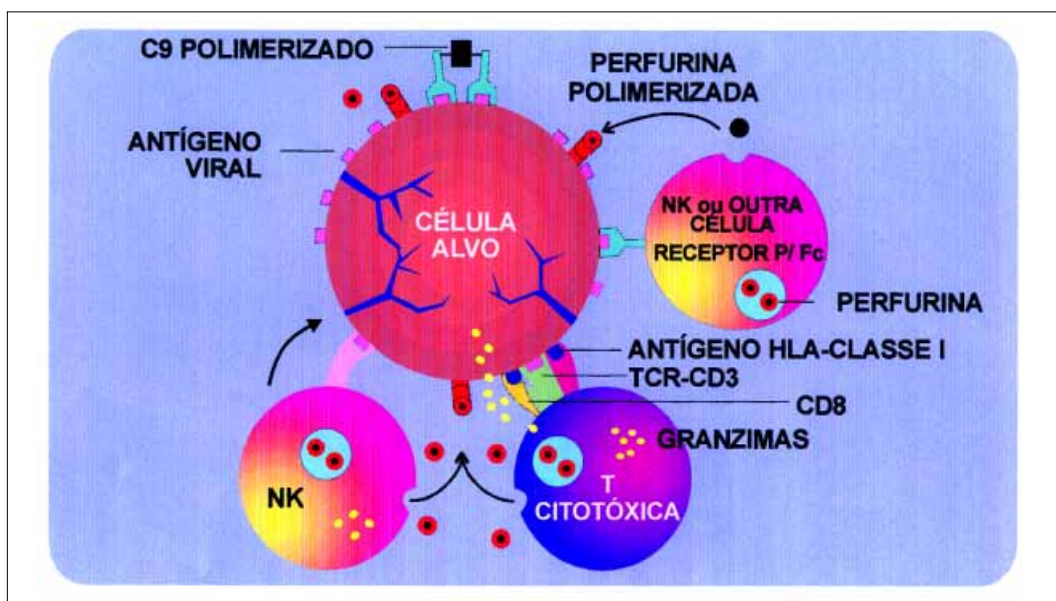



Fig. 25.14 — *Mecanismos efetores da resposta celular. Além dos mecanismos dependentes do complemento, outros mecanismos líticos, dependentes de linfócitos T citotóxicos, células NK e outras células exercem seus efeitos tóxicos sobre as células alvo.*

I do CPH na célula-alvo a protege do ataque por essas células. Uma vez que tenham ocorrido a ligação e o reconhecimento de uma célula como um alvo real, a ativação da célula efetora desencadeia uma série de eventos que culminam com um golpe letal ao alvo.

Duas vias principais são utilizadas: a liberação de citotoxinas dos grânulos dos linfócitos ou a sinalização mediada por receptores na célula-alvo. Dentre os mecanismos granulares,

temos a perfurina que é uma proteína estruturalmente relacionada ao C9 da cascata de complemento, que induz a formação de poros na membrana da célula alvo, e as proteases da célula citotóxica (também denominadas granzimas). As granzimas são um grupo de pelo menos oito proteases de serina, designadas de A-H, que, além de degradarem proteínas, têm ação também sobre o DNA da célula alvo. Os mecanismos dependentes de sinalização pela membrana induzem o suicídio da célula alvo (apoptose) através de duas vias principais: a interação do TNF com seu receptor e de CD95 (Fas) com seu ligante.

Dentre os mecanismos efetores da resposta imune celular, o macrófago ocupa um papel relevante. Essa célula pode ser ativada por citocinas como o IFN-γ e o TNF, tendo potencializada sua capacidade fagocítica, secretória de citocinas, do *burst* oxidativo e de produção de óxido nítrico. Assim a sua eficácia contra neoplasias e microrganismos originalmente resistentes à lise aumenta significativamente, como por exemplo: bactérias intracelulares como as *Mycobacteria sp.* e a *Listeria monocytogenes*, e parasitas como as *Leishmania sp.*

MECANISMO EFETORES DA RESPOSTA IMUNOLÓGICA CELULAR

Como vimos, o sistema imunológico é capaz de combater um organismo patogênico invasor ou células alteradas do próprio organismo como neoplasias. No entanto, é necessário que esses mecanismos sejam suprimidos uma vez que não sejam mais necessários. Dentre esses mecanismos regulatórios, o mais simples deles é a eliminação do agente causador, com o conseqüente desaparecimento do estímulo. Devido ao fato de estarmos no ápice do desenvolvimento filogenético, temos como herança moléculas mais ou menos similares (conservadas) presentes nos organismos invasores (que são indiretamente nossos antepassados). Assim os auto-anticorpos secretados pelos linfócitos B1 reconhecem com maior ou menor especificidade as estruturas apresentadas pelos agentes patogênicos, assim como às imunoglobulinas antiidiotípicas geradas (imagens especulares dos epitopos apresentados pelos patógenos), garantindo que, com a diminuição da carga antigênica, ocorra uma supressão ativa da resposta anticórpica gerada pela infecção (Fig. 25.15).

Outros mecanismos supressores da resposta ocorrem pelas interações entre as diversas citocinas, com ações antagônicas, direcionando uma resposta inicialmente celular, por exem-

Fig. 25.15 — *Mecanismos reguladores (rede idiotípica). Um antígeno leva à produção de um anticorpo 1. Esse anticorpo ativará linfócitos antiidiotípicos (produtores do anticorpo 2) que levarão à supressão ativa de sua produção.*

plo, para uma predominantemente humoral, reduzindo as funções efetoras dos macrófagos, das células T citotóxicas e das células auxiliadoras de padrão T_H1. Um tipo de resposta de linfócitos T que pode ser considerada virtualmente supressora é a de tipo T_H3, com a secreção de TGF-β que leva à supressão de grande parte dos mecanismos tanto T_H1 quanto T_H2. No entanto, um dos principais mecanismos supressores é dependente dos macrófagos e de mediadores químicos como as prostaglandinas, que podem regular negativamente a resposta imunológica e inflamatória.

O entendimento dos mecanismos imunológicos descritos neste capítulo é fundamental para que se possa observar a resposta imunológica como uma variedade de processos homeostáticos envolvidos na resolução dos desafios aos quais estamos constantemente expostos em um ambiente de seres vivos incessantemente competindo pela sobrevivência, onde somente o mais apto sobreviverá.

GLOSSÁRIO

- **ADCC (Citotoxicidade celular dependente de anticorpo):** Um tipo de reação citotóxica na qual as células citotóxicas reconhecem o alvo por meio de anticorpos específicos.
- **Adressinas:** Moléculas de adesão intercelular presentes no endotélio de vários tecidos, parcialmente responsáveis pelo controle da migração dos linfócitos.
- **Afinidade:** Medida da força de ligação entre um determinante antigênico (epitopo) e um sítio de combinação de antígenos do anticorpo (paratopo), ou entre um complexo CPH/peptídeo e um TCR, ou entre uma citocina e seu receptor.
- **Alérgeno:** Substância que causa uma reação alérgica.
- **Anafilatoxina:** Peptídeos do complemento (C3a e C5a) que causam degranulação de mastócitos e contração da musculatura lisa.
- **Anticorpo:** Uma molécula produzida por linfócitos B em resposta a um antígeno, que tem a propriedade particular de se combinar “especificamente” com o imunógeno que induziu sua formação.
- **Antígeno:** Molécula capaz de reagir com anticorpos induzidos por um imunógeno. Imunógenos são substâncias que, quando introduzidas ou colocadas em contato com linfócitos de um animal, são capazes de induzir uma resposta imunológica detectável. Essa propriedade dos imunógenos é denominada Imunogenicidade. Portanto, todo imunógeno é um antígeno, mas nem todo antígeno é um imunógeno.
- **Apoptose:** Um mecanismo de morte celular programada, envolvendo especialmente eventos de degradação do DNA; poder-se ia dizer que é um tipo de suicídio celular.
- **Apresentação de antígeno:** Processo pelo qual certas células no organismo (células apresentadoras de antígenos — APC) expressam antígenos na sua superfície em uma forma reconhecível por linfócitos.
- **Autócrino:** Referente à ação de citocinas que atuam na célula que as produziu.
- **Auto-imunidade:** Resposta imune a antígenos próprios.
- **Avidez:** A força combinatória funcional entre um receptor e seu ligante, que é relacionada à afinidade da reação entre as moléculas e o número de moléculas envolvidas na ligação.
- **B7.1/B7.2 (CD80/CD86):** Ligantes de CD28 e CTLA-4 que enviam sinais estimulatórios às células T na apresentação antigênica.
- ***Burst* oxidativo:** Aumento no metabolismo oxidativo dos fagócitos após a captação de partículas opsonizadas. Caracteriza-se pela produção de peróxido, superóxido e haletos altamente reativos, fundamentais para a degradação dos patógenos endocitados.

- **C1-C9 do complemento:** Os componentes das vias clássica e lítica da cascata de complemento, responsáveis por mediar reações inflamatórias, opsonização de partículas e lise de membranas celulares.
- **CD marcadores (*Clusters of differentiation*):** Nomenclatura sistemática para moléculas da superfície celular encontradas nas células linfo-hematopoiéticas.
- **Células dendríticas:** Um tipo de célula apresentadora de antígeno presente nos linfonodos, baço e em baixas concentrações no sangue, que são particularmente ativas na estimulação de células T.
- **Células efetoras:** Conceito funcional que define os linfócitos ou fagócitos que produzem o efeito final.
- **Centros germinativos:** Regiões de proliferação e maturação de células B nos tecidos linfóides.
- **Ciclo celular:** O processo de divisão da célula, que é caracterizado por quatro fases: G1, S, G2 e M. O DNA se duplica na fase S (síntese) e a célula se divide na fase M (mitótica).
- **Citocinas:** Termo geral para moléculas solúveis de sinalização intercelular, incluindo as interleucinas, os interferons, os fatores estimuladores de colônias (CSF), as quimiocinas e os TNFs.
- **Clone:** Grupo de células derivadas de uma única célula (geneticamente idênticas).
- **CPH (Complexo principal de histocompatibilidade):** Região genética encontrada em todos os mamíferos, cujos produtos são responsáveis pela rápida rejeição de enxertos entre indivíduos, e cuja função é sinalizar entre os linfócitos e as células expressando antígenos.
- **CPH de classe I, II e III:** As três principais classes de moléculas codificadas pelo complexo principal de histocompatibilidade (CPH). As moléculas de classe I têm um peptídeo codificado pelo CPH associado à β2-microglobulina e estão presentes em todas as células nucleadas. As moléculas de classe II têm dois peptídeos codificados pelo CPH associados de forma não-covalente e são expressas pelas células apresentadoras de antígenos (APC). Existem diversas moléculas de classe III, incluindo os componentes do complemento C2, fB e C4 e as citocinas TNF-α e TNF-β.
- **Citotóxico:** Portador da capacidade de matar células.
- **Degranulação:** Exocitose de grânulos de células como os mastócitos e os basófilos.
- **Educação dos linfócitos T:** Processo pelo qual as células pré-T são selecionadas durante o desenvolvimento no timo. Isso envolve a seleção positiva de clones capazes de reconhecer antígenos associados ao CPH próprio e a seleção negativa de clones que reconhecem antígenos próprios.
- **Endotélio:** Células do revestimento interno de vasos sangüíneos e linfáticos.
- **Epitopo:** Um único determinante antigênico. Funcionalmente é a porção do antígeno que combina com o paratopo do anticorpo.
- **Fab:** A parte da molécula de um anticorpo que contém o sítio de combinação com o antígeno, e que consiste de uma cadeia leve e parte de uma cadeia pesada.
- **Fc:** A porção do anticorpo responsável pela ligação com os receptores para anticorpo nas células e com o componente C1q do complemento.
- **Hematopoiese:** Desenvolvimento de diferentes células do sangue a partir de células precursoras pluripotentes.
- **Histocompatibilidade:** Capacidade de aceitar enxertos entre indivíduos.
- **HLA:** O complexo principal de histocompatibilidade humano.

- **Humoral:** Pertencente aos fluidos extracelulares, incluindo o plasma e a linfa.
- **Idiotipo:** A característica antigênica das regiões variáveis de uma imunoglobulina.
- **Idiotopo:** Um único determinante antigênico em uma região variável de um anticorpo.
- **Ig:** Imunoglobulina. Molécula tetramérica formada por duas cadeias leves e duas cadeias pesadas, iguais entre si, capaz de prover a adaptação entre o antígeno, por meio de sua região variável (Fab), com uma célula fagocítica ou o complemento, por sua fração constante (Fc).
- **Imagem interna (antiidiotipo):** Um antiidiotipo que reage com um anticorpo específico para um antígeno em particular, que expressa idiotopos similares ao antígeno.
- **Inflamação:** Concentração local de substâncias e leucócitos no sítio da infecção.
- **Interferon (IFN-α, IFN-β e IFN-γ):** Um grupo de mediadores que aumentam a resistência de células à infecção viral alterando as atividades do maquinário metabólico celular. O IFN-α é produzido basicamente por leucócitos, o IFN-γ por células dos tecidos e o IFN-β por linfócitos T ativados. O IFN-γ tem inúmeros outros efeitos na modulação das respostas imunológicas.
- **Isótipo:** Referente à variação genética dentro de uma família de proteínas ou peptídeos, de modo que cada indivíduo terá todos os isótipos representados no seu genoma (Ex.: Classes das imunoglobulinas).
- **Leucotrienos:** Conjunto de metabólitos do ácido araquidônico com potentes efeitos farmacológicos.
- **Linfonodos:** Órgãos linfóides secundários dispersos por todo o organismo.
- **Mastócitos:** Células grandes, presentes próximas aos vasos sangüíneos, que armazenam mediadores químicos como a histamina. Responsáveis pelas reações de hipersensibilidade imediata e alergias.
- **Moléculas acessórias de adesão:** Moléculas da superfície celular envolvidas na ligação direta de uma célula a outra, ou ao substrato. São incluídas as selectinas, as adressinas, as integrinas e as moléculas de adesão celular (CAMs).
- **Naïve (linfócito):** Células que não tiveram contato com antígeno, portanto não estimuladas.
- **Necrose:** Morte celular resultante de dano irreversível à membrana plasmática celular.
- **NK (*Natural killer*):** Grupo de leucócitos que têm a capacidade intrínseca de reconhecer e destruir algumas células infectadas por vírus e algumas células tumorais.
- **Opsonização:** Processo pelo qual a fagocitose é facilitada pela deposição de opsoninas (p. ex.: Anticorpos e complemento) ao antígeno.
- **Paratopo:** Parte da molécula do anticorpo que faz contato com o determinante antigênico (epitopo).
- **Patógeno:** Organismo que provoca doença.
- **Perfurina:** Proteína formadora de poros liberada por linfócitos T citotóxicos e células NK que se polimeriza formando poros na membrana da célula alvo.
- **Placas de Peyer:** Pequenos agrupamentos de linfócitos no intestino delgado.
- **Plasmócito:** Célula B produtora e secretora de anticorpo, que atingiu o final da sua via de diferenciação.
- **Polimorfismo:** Variabilidade em um *locus* gênico. Alelos polimórficos são presentes em uma população em uma freqüência mínima. Uma alteração de um gene em um único indivíduo é uma mutação.

- **Processamento do antígeno:** As ações executadas por uma célula para converter o antígeno em uma forma que possa ser reconhecida pelos linfócitos T.
- **Próprio alterado:** Conceito de que a combinação de uma molécula do CPH próprio interage com o sistema imunológico da mesma forma que como a uma molécula do CPH alogênica (de outro indivíduo).
- **Prostaglandinas:** Derivados farmacologicamente ativos derivados do ácido araquidônico. Diferentes prostaglandinas são capazes de modular a motilidade celular e as respostas imunológicas.
- **Receptor:** Uma molécula de superfície que se liga especificamente a proteínas ou peptídeos particulares presentes na fase fluida.
- **Recombinação:** Processo pelo qual a informação genética é rearranjada durante a meiose. Esse processo também ocorre durante os rearranjos somáticos do DNA que ocorrem na formação de genes que codificam os anticorpos e os receptores das células T.
- **Resposta primária:** As respostas imunes (celulares ou humorais) vistas após um encontro inicial com um antígeno em particular.
- **Resposta secundária:** As respostas imunes que se seguem a um subseqüente encontro com um antígeno em particular.
- **Restrição genética de classe I/II:** A observação de que as células imunologicamente ativas somente cooperam de forma efetiva quando elas compartilham as moléculas do CPH no contexto de classe I ou classe II.
- **TCR (receptor antigênico da célula T):** o receptor da célula T consiste de um heterodímero (αβ ou γδ) que reconhece o antígeno/CPH e é específico para um clone particular de células T. O TCR é associado a um grupo de proteínas que forma o complexo CD3.
- **Teoria da rede idiotípica:** Uma teoria inicialmente proposta por Niels Jerne e posteriormente desenvolvida, que afirma que as células T e B se regulam mutuamente pelo reconhecimento de idiotopos presentes nos receptores antigênicos.
- **Tolerância:** Um estado de não responsividade imunológica específica.
- **Tolerância ao próprio:** A idéia de que, embora o sistema imunológico reconheça as próprias proteínas do organismo, não reage contra elas.

BIBLIOGRAFIA

1. Carneiro-Sampaio MMS, Grumach AS. Alergia e imunologia em pediatria. São Paulo: Sarvier, 1992.
2. Male D, Cooke A, Owen M, Trowsdale J, Champion B. Advanced immunology. 3rd Edition. London: Mosby, 1996.
3. Janeway Jr CA, Travers P. Immunobiology: the immune system in health and disease. 3rd Edition. London & New York: Current Biology & Garland, 1997.
4. Klein J, Horejší, V. Immunology. 2nd Edition. London: Blackwell, 1997.
5. Rother K, Till GO, Hänsch GM. The complement system. 2nd revised Edition. Berlin, Springer, 1998.
6. Paul WE. Fundamental immunology. 4th Edition. Philadelphia. Lippincott-Raven, 1999.

CAPÍTULO 26

Mecanismos de Defesa Contra Agentes Infecciosos

Anete Sevciovic Grumach
Katya Rocha da Silva

INTRODUÇÃO

O sistema imunológico atua como um sistema integrado de defesa do hospedeiro para eliminar o agente infeccioso e oferecer uma proteção duradoura. Por outro lado, os microrganismos apresentam ou desenvolvem mecanismos de evasão que podem levar à infecção ou à lesão tissular.

Embora os indivíduos sadios sejam expostos a vários agentes infecciosos diariamente, somente em algumas ocasiões geram doença. A primeira barreira para eliminar o organismo invasor é a imunidade inata, de resposta rápida e não específica aos antígenos. Quando esta linha de defesa é ultrapassada, a resposta imune adaptativa atua, gerando células efetoras antígeno-específicas e células de memória que impedem a infecção por este agente.

Tabela 26.1 Mecanismos de Defesa
Imunidade inata • Fatores solúveis: complemento, lisozima, proteínas de fase aguda • Células: fagócitos, células *natural killer*
Imunidade adaptativa • Anticorpos • Linfócitos T

A RESPOSTA IMUNE

Antes da ativação dos mecanismos imunológicos de defesa, fatores inespecíficos em superfícies epiteliais atuam impedindo a progressão do processo infeccioso (Tabela 26.2). O epitélio protege o nosso organismo formando uma barreira física entre o meio interno e externo. Este epitélio é composto pela pele e mucosas, tais como, os tratos gastrointestinal, respiratório e geniturinário. As infecções ocorrem somente quando o patógeno coloniza ou atravessa estas barreiras. A importância desta barreira é verificada, por exemplo, nos ferimentos ou queimaduras. Nossa superfície epitelial tem a capacidade de produzir substâncias químicas que são microbicidas ou que inibem o crescimento microbiano.

Tabela 26.2 Barreiras Epiteliais à Infecção	
Mecânicas	União das células epiteliais Fluxo longitudinal do ar ou de fluido através do epitélio
Químicas	Ácidos graxos (pele) Enzimas: lisozima (saliva, suor, lágrimas), pepsina (intestino) pH baixo (estômago) Peptídeos antibacterianos (defensinas no intestino)
Microbiológicas	Flora normal compete por nutrientes e aderência ao epitélio

A resposta imune a uma infecção inicial ocorre em três fases:

- imunidade inata que é ativada imediatamente (0-4 horas);
- resposta induzida precocemente que não gera proteção duradoura (4-96 horas);
- resposta adaptativa ou específica (>96 horas).

As respostas induzidas precocemente mas não adaptativas são importantes por duas razões principais. Primeiro, elas podem repelir um patógeno ou, mais freqüentemente, mantê-lo sob controle até que possa ser montada uma resposta imune adaptativa. As reações precoces ocorrem rapidamente porque não requerem expansão clonal, ao passo que as respostas adaptativas têm um período latente de expansão, antes que os linfócitos diferenciem-se em células efetoras capazes de eliminar a infecção. Segundo, estas respostas precoces influenciam a resposta adaptativa de várias maneiras. As citocinas produzidas durante as fases precoces atuam no desenvolvimento da resposta adaptativa e podem determinar se a resposta será predominantemente humoral (mediada por anticorpos e células T_H do tipo II) ou celular (mediada por células T_H do tipo I). Em caso de reinfecção, este processo é ativado muito mais rapidamente devido à memória imunológica (Tabela 26.3).

Tabela 26.3 Fases do Processo Infeccioso e a Resposta Imune	
Aderência ao epitélio	Flora normal, fatores químicos locais, fagócitos (especialmente no pulmão)
Infecção local e penetração do epitélio	Cura do ferimento, peptídeos antibacterianos (defensinas) e fagócitos
Infecção local dos tecidos	Complemento (via alternativa), fagócitos, citocinas, células NK
Disseminação linfática	Fagócitos, captação dos antígenos, células NK
Imunidade adaptativa	Anticorpo específico, ativação macrofágica dependente de célula T, células T citotóxicas

Adaptado de Janeway; Travers, 1996.

A INTERAÇÃO DA RESPOSTA IMUNE E O AGENTE INFECCIOSO

A evolução do processo infeccioso em um indivíduo envolve uma seqüência de interações entre o micróbio e o hospedeiro (Tabela 26.4). Inclui a entrada do microrganismo, invasão e colonização dos tecidos do hospedeiro, evasão da imunidade do hospedeiro e lesão tissular ou distúrbio funcional. Alguns microrganismos produzem doença liberando toxinas, mesmo sem colonização extensa dos tecidos do hospedeiro. Muitas características dos microrganismos determinam sua virulência e mecanismos diversos contribuem para a patogênese das doenças infecciosas.

Há várias características importantes da imunidade aos microrganismos:

1. A defesa contra microrganismos é mediada pela imunidade inata e adquirida;
2. Diferentes tipos de microrganismos estimulam resposta de linfócitos e mecanismos efetores distintos. Devido à variabilidade dos microrganismos, os vários padrões de invasão, colonização do hospedeiro e a sua eliminação requerem diversos sistemas efetores.
3. A sobrevida e patogenicidade dos microrganismos em um hospedeiro são influenciadas criticamente por sua habilidade de evadir-se ou resistir à imunidade protetora;
4. A lesão tissular e a doença podem ser causadas pela resposta do hospedeiro ao microrganismo e seus produtos e não pelo próprio agente infeccioso.

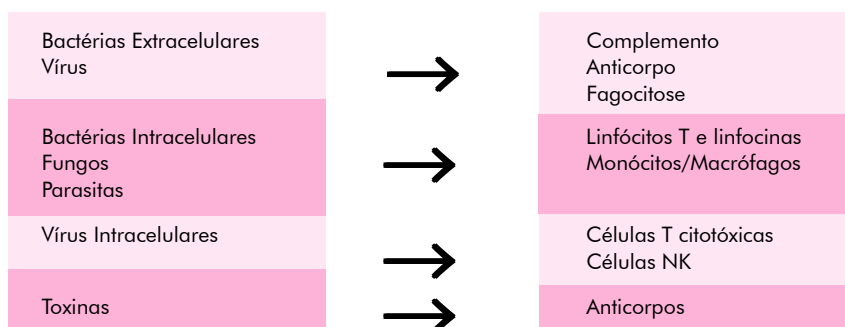
Tabela 26.4
Portas de Entrada de Agentes Infecciosos

Via de Entrada	*Forma de Entrada*	*Exemplos*
Pele	Ferimentos, queimaduras Picadas de insetos Penetração direta	*Staphylococcus, Streptococcus*, Tétano Malária, Tripanossomíase, Tifo, Febre Amarela Esquistossomíase
Orofaringe	Aderência a células Aderência aos dentes	Adenovírus *Streptococcus mutans*
Trato respiratório	Receptor no epitélio Muco/defeito ciliar	*Influenza* *Bordetella pertussis*
Trato intestinal	Aderência e penetração Aderência sem penetração	*Salmonella*, poliomielite Cólera, *Giardia*
Trato geniturinário	Aderência ao epitélio	*Neisseriae gonorrhae*

Uma característica preocupante dos microrganismos é a sua grande capacidade de se multiplicar rapidamente.

A expansão do processo infeccioso ocorre de forma diferente para os patógenos extra e intracelulares. Para os agentes extracelulares, as infecções decorrem da replicação no sangue, tecido conectivo e em vários espaços como vias aéreas e intestino. Os microrganismos intracelulares expandem-se de célula em célula ou pela liberação no fluido extracelular e reinfecção de células adjacentes.

Uma cura envolve o *clearance* das partículas extracelulares e resíduos intracelulares da infecção. Em muitas infecções há pouca ou nenhuma lesão residual após a resposta primária efetiva, no entanto, em alguns casos, pode ocorrer um dano tissular.

Considerando-se, então, a resposta imune, os microrganismos e parasitas podem ser classificados segundo os "tipos" de imunidade que ativam em:

Os agentes infecciosos podem causar uma série de danos tissulares por mecanismos diretos (exotoxinas, endotoxinas e efeito citopático) e indiretos (formação de complexos-imunes, anticorpos contra o hospedeiro e imunidade mediada por célula).

O agente agressor, por sua vez, também apresenta alguns mecanismos (denominados mecanismos de evasão) que mantêm a sua sobrevida:

- ***Tentativas de ocultar o parasita:*** dentre os mecanismos para ocultar o parasita destacam-se a resistência à morte bacteriana, a presença de cápsula bacteriana e o mimetismo antigênico. O mimetismo antigênico pode ser observado, por exemplo, na semelhança de antígenos estreptocócicos e do coração, nas estruturas antigênicas da *Klebsiella* e o HLA-B27, ou ainda, na semelhança de antígenos do *T. cruzi* e coração e nervos.
- ***Tentativas de confundir o sistema imune por variação antigênica:*** vírus influenza, *Salmonella*, Estreptococos e Adenovírus.
- ***Tentativas de imunossupressão***: a imunossupressão desencadeada pelo agente infeccioso é descrita para o vírus do sarampo ou vírus Epstein-Baar, por exemplo. A relação hospedeiro-parasita torna-se proeminente quando ocorre um desbalanço de um dos lados. Por exemplo, o hospedeiro se torna imunodeficiente por qualquer razão e falha no controle do crescimento do parasita, mesmo aqueles que normalmente não causam transtorno, os oportunistas.

A RESPOSTA IMUNE E OS MECANISMOS DE EVASÃO DOS AGENTES INFECCIOSOS

Os agentes infecciosos que podem causar doença podem ser divididos em cinco grupos: vírus, bactéria, fungo, protozoários e helmintos. Por outro lado, quatro grupos podem ser identificados considerando-se a imunidade:

a) bactéria extracelular;

b) bactéria intracelular;

c) vírus;

d) protozoários intracelulares e parasitas multicelulares.

Os fungos não serão considerados separadamente, pois produzem uma resposta imune similar a uma combinação da imunidade a bactérias extra e intracelulares.

IMUNIDADE A BACTÉRIAS EXTRACELULARES

As bactérias extracelulares são capazes de replicar-se fora das células do hospedeiro, isto é, na circulação, nos tecidos conectivos extracelulares e em vários espaços tissulares, tais como: lúmen intersticial e vias aéreas. Estas bactérias incluem cocos gram-positivos piogênicos (*Staphylococcus, Streptococcus*), cocos gram-negativos (*Neisseriae*), muitos bacilos gram-negativos (organismos entéricos como *E. coli*) e alguns bacilos gram-positivos (particularmente anaeróbios como *Clostridium*).

Podem causar doença por dois mecanismos principais: induzem inflamação e esta, por sua vez, provoca lesão tissular no local da infecção, e produzem toxinas. Tais toxinas podem ser endotoxinas, componentes de paredes bacterianas ou exotoxinas, secretadas pela bactéria. Muitas exotoxinas são primariamente citotóxicas e podem destruir as células por mecanismos pouco definidos.

A endotoxina das bactérias gram-negativas, também denominada de LPS, é conhecida como potente ativadora da produção de citocinas pelos macrófagos. Assim, a resposta imune contra bactérias extracelulares tem por objetivo a eliminação da bactéria e neutralização de suas toxinas.

Imunidade Inata às Bactérias Extracelulares

A fagocitose por neutrófilos, monócitos e macrófagos tissulares é eficaz na destruição microbiana e a resistência da bactéria a estes mecanismos de defesa é um importante determinante de sua virulência. Neste aspecto, a ativação do sistema complemento, mesmo na ausência de anticorpos, tem importância na eliminação destas bactérias. Este processo pode ocorrer pela ativação da via alternativa através de um peptidoglicano que compõe a parede de bactérias gram-positivas ou pela ligação da manose, presente em superfícies bacterianas, com uma lectina (homóloga ao C1q) que ativa o complemento por via clássica, sem a participação do anticorpo. Um dos resultados da ativação do complemento é a geração de C3b, que opsoniza a bactéria e estimula a fagocitose. Além disso, o complexo de ataque à membrana pode lisar a bactéria e os produtos do complemento participam da resposta inflamatória recrutando e ativando os leucócitos.

As endotoxinas, tais como LPS, estimulam a produção de citocinas pelos macrófagos e por outras células, como o endotélio vascular. Estas citocinas secretadas incluem o fator de necrose tumoral (TNF), a interleucina (IL-1), IL-6 e quimocinas. A principal função destas citocinas, derivadas dos macrófagos, é estimular a inflamação. Estas citocinas induzem a adesão dos neutrófilos e monócitos ao endotélio vascular em sítios de infecção, que é seguida pela migração, acúmulo local e ativação das células inflamatórias. As células inflamatórias, além de destruir a bactéria, podem causar lesão de tecidos normais adjacentes.

A grande quantidade de citocinas ou a sua produção descontrolada é responsável por manifestações clinicopatológicas, no caso das bactérias gram-negativas. A conseqüência mais grave é a *síndrome do choque tóxico*, uma síndrome que se caracteriza por colapso circulatório e coagulação intravascular disseminada. O TNF e a IL-1 são os principais responsáveis, pois ativam a coagulação intravascular por alterarem as propriedades anticoagulantes do endotélio, estimulam a produção de proteínas de fase aguda e agem como pirogênio endógeno, através do aumento da produção de prostaglandina nas células do hipotálamo. O TNF age ainda sobre os fagócitos mononucleares e células endoteliais estimulando a produção de IL-1 e IL-6.

Imunidade Específica às Bactérias Extracelulares

- A imunidade humoral é a principal resposta imune específica protetora contra bactérias extracelulares. Microrganismos que apresentam polissacarídeos em suas paredes celulares ou cápsulas induzem uma produção de IgG, T independente. Os anticorpos IgM e IgG neutralizam as toxinas bacterianas, assim como a IgA secretória impede a colonização extraluminal nos tratos respiratório e gastrointestinal. Tanto a IgG como a IgM ativam o sistema complemento e a função lítica do CAM (complexo de ataque à membrana) é importante somente para alguns microrganismos como *Neisseriae*.

A resposta de célula T principal às bactérias extracelulares é dada pelas células T CD4+ em resposta a antígenos protéicos em associação com moléculas do CPH de classe II. As células apresentadoras de antígenos, macrófagos, células B ou outras, processam os antígenos protéicos bacterianos e apresentam às células T.

Os anticorpos e os linfócitos T podem agir de diferentes maneiras para eliminar as bactérias extracelulares:

- IgG opsoniza, aumentando assim a fagocitose, ligando-se a receptores para Fc de IgG nos fagócitos e ativando o complemento, produzindo o C3b.
- A ativação do complemento proporciona a formação de fragmentos como o C3a e C5a. Estes fragmentos, denominados de anafilotoxinas, são capazes de ativar o mastócito, promovendo, assim, a sua degranulação com a liberação de importantes mediadores inflamatórios e vasoativos.

- Os anticorpos IgG e IgM neutralizam as toxinas bacterianas produzidas.
- O LT CD4+ secreta citocinas que estimulam a produção de anticorpos (IL-5, IL-4 e IL-6), induzem resposta inflamatória local e aumentam a atividade microbicida de fagócitos

Recentemente observou-se que as exotoxinas bacterianas podem estimular grande número de células T CD4+ em alguns indivíduos que expressam um tipo particular de Vb (porção variável da cadeia beta do receptor da célula T-TCR). Tais toxinas podem ser denominadas de *superantígenos*. Sua importância está na habilidade em ativar muitas células T, resultando na produção de grande quantidade de citocinas (principalmente IL-1 e TNF) e anormalidades clinicopatológicas similares ao choque tóxico. São exemplos: enterotoxinas estafilocócicas, exotoxinas pirogênicas do estreptococo e *Micoplasma*, além de produtos virais.

Mecanismos de Evasão das Bactérias Extracelulares

A virulência de bactérias extracelulares inclui propriedades de *adesão das proteínas de superfície bacteriana, mecanismos antifagocitários* e *inibição do complemento ou inativação dos produtos do complemento*.

Para evadir da imunidade específica, as bactérias utilizam a *variação genética de antígeno de superfície*. Essa variação antigênica é ilustrada por gonococos, que variam a estrutura da pilina, a principal proteína do pili superficial. A variação ocorre em nível genético por conversão gênica, um mecanismo de recombinação que substitui um ou mais dos seis segmentos do gene da pilina, expresso por segmentos semelhantes, porém não idênticos. A variação antigênica impede o desenvolvimento de memória imunológica de amplo espectro para os gonococos, e os pacientes podem adquirir repetidas infecções gonocócicas por diferentes cepas de gonococo.

A cápsula de muitas bactérias Gram-positivas e negativas contém um ou mais resíduos de ácido siálico que inibem a ativação do complemento pela via alternativa. As bactérias encapsuladas também resistem à fagocitose e são muito mais virulentas que cepas homólogas sem a cápsula.

A aquisição de revestimento de fibrina ou fibrinogênio interfere na fagocitose e na ativação da via alternativa do complemento, a exemplo do que ocorre com os estafilococos.

Secreção de substâncias que matam os leucócitos ou eritrócitos ou que inibem a quimiotaxia de leucócitos. Um exemplo é a estreptolisina, substância produzida por alguns estreptococos, que se liga ao colesterol das membranas celulares de neutrófilos causando "explosão" dos seus grânulos no citoplasma celular, evento que conduz a célula para a morte. As estreptolisinas também inibem a quimiotaxia de neutrófilos. A lise dos eritrócitos pela estreptolisina, através da ruptura de suas membranas, interfere na depuração de imunocomplexos mediados por CR1.

Secreção de proteases que clivam a região de dobradiça da IgA. A clivagem de IgA resulta no aparecimento de fragmentos Fab monovalentes que possuem uma vida média muito mais curta que a imunoglobulina intacta, além de serem menos eficazes que o dímero.

Imunidade a Bactérias Intracelulares

Um certo número de bactérias e todos os vírus sobrevivem e replicam dentro das células e os mais perigosos são os resistentes à degradação em macrófagos e capazes de sobreviver nos fagócitos. Os exemplos mais conhecidos são as *Micobacterias* e a *Listeria monocytogenes*. Estes microrganismos necessitam de mecanismos imunes diferentes das bactérias extracelulares para sobreviver. Muitos fungos são capazes de sobreviver nas células do hospedeiro e os mecanismos de defesa são os mesmos das bactérias intracelulares.

Imunidade Inata às Bactérias Intracelulares

As bactérias intracelulares patogênicas são relativamente resistentes à fagocitose e a imunidade inata é quase ineficaz em controlar a colonização e replicação destes microrganismos. Por esta razão, tais bactérias podem causar infecções crônicas que podem se manter por anos e recorrer ou recrudescer.

As bactérias intracelulares também ativam células *natural killer* (NK), diretamente ou estimulando a produção de IL-12 pelos macrófagos. As células NK produzem gama interferon, que ativa macrófagos e promove a morte bacteriana. As células NK fornecem defesa precoce contra estes microrganismos, assim como contra os vírus.

Imunidade Específica a Bactérias Intracelulares

A principal resposta imune contra bactérias intracelulares é a imunidade mediada por células e consiste de dois tipos de reações:

- Morte de microrganismos fagocitados como resultado da ativação macrofágica por citocinas derivadas de células T, particularmente gama interferon, e
- Lise de células infectadas por linfócitos T citotóxicos CD8+.

Os antígenos protéicos das bactérias são apresentados para as células TCD4+ pelas células apresentadoras de antígenos (CAA), via complexo principal de histocompatibilidade de classe II (CPH II); ocorre então a diferenciação destas células em células T_H do tipo I. Essa diferenciação depende do IFN-γ produzido pelas células NK e da IL-12 produzida pelos macrófagos; ambos (IFN-γ e IL-12) promovem a diferenciação a T_H do tipo I.

O LT_H do tipo I secreta mais IFN-γ, que ativa os macrófagos a produzir reativos oxidantes e enzimas para digerir a bactéria fagocitada. O IFN-γ também estimula a produção de isótipos de imunoglobulinas que ativam complemento e funcionam como opsonina. As células T_H do tipo I também produzem TNF, que induz inflamação local. Se a bactéria sobrevive e se multiplica no citoplasma, essa CAA apresenta os antígenos bacterianos ao LT CD8+ que também é capaz de lisar células infectadas (citotoxicidade).

A *Listeria monocytogenes* produz uma proteína denominada hemolisina, que permite a bactéria escapar dos fagolisossomas dos macrófagos para o citoplasma. As células CD8+ destroem qualquer macrófago com bactéria em seu citoplasma.

Diferenças entre os indivíduos nos padrões de resposta imune a micróbios intracelulares são determinantes importantes da progressão da doença e evolução clínica. A despeito das fortes respostas adaptativas, o sistema imunológico tem dificuldade em erradicar infecções causadas por bactérias intracelulares, notavelmente infecções causadas por *Mycobacterium tuberculosis* e *Mycobacterium leprae*, que causam tuberculose e lepra, respectivamente. Essas bactérias persistem por longos períodos de tempo no interior dos macrófagos e resultam em inflamação crônica. Além das células T_H do tipo I, os linfócitos $T\gamma\delta$ também estão envolvidos na imunidade adaptativa a micobactérias através do reconhecimento de lipídios micobacterianos especiais.

Na tuberculose, uma infecção que afeta primariamente os pulmões, a inflamação crônica mediada pelas células T, manifesta-se com áreas confinadas, denominadas de granulomas, que detêm a infecção e impedem a disseminação das bactérias. Os granulomas consistem em coleções de macrófagos infectados ativados (alguns dos quais aumentam de tamanho transformando-se em células gigantes multinucleadas), linfócitos T_H do tipo I que estimulam os mecanismos de destruição dos macrófagos e fibroblastos. Os fibroblastos secretam colágeno, resultando em fibrose, que consiste em espessamento do tecido conjuntivo com formação de cicatriz. Esse processo resulta em comprometimento da função do tecido afetado e obstrução

do suprimento sangüíneo, com conseqüente morte (necrose) dos macrófagos no interior dos granulomas. A despeito desses efeitos prejudiciais sobre o hospedeiro, a resposta mediada por células T_H do tipo I costuma ser eficaz para conter a infecção.

A maioria das bactérias nos granulomas morre, porém algumas podem permanecer num estado dormente e viável (vivas) durante anos, podendo restabelecer uma infecção em hospedeiro imunocomprometido após ruptura dos granulomas.

Na lepra, que é uma infecção que afeta primariamente a pele, podem ocorrer duas formas de resposta mediada por células, resultando em duas formas da doença: lepra tuberculóide e lepra lepromatosa. Na lepra tuberculóide, as células T_H do tipo I são estimuladas, desencadeando uma resposta imunológica protetora com formação de granulomas, que contêm as bactérias. A resposta imunológica também produz intumescimento das fibras nervosas da pele, com infiltração de linfócitos, resultando em dormência local. As lesões tuberculóides aparecem na forma de placas bem definidas, secas, sem pêlos, com hipopigmentação e bordas externas elevadas. Essas lesões podem causar desfigurações mínimas e não são infecciosas. Na lepra lepromatosa, as células T_H do tipo II, e não as do tipo I são as primariamente estimuladas. As células T_H do tipo II produzem IL-4 e IL-10, que inibem a produção de citocinas pelas células T_H do tipo I, bem como os mecanismos de destruição do macrófago. Esta resposta imunológica é ineficaz na estimulação dos macrófagos infectados para matar as micobactérias, permitindo o desenvolvimento de lesões destrutivas, progressivas e repletas de bactérias.

Mecanismos de Evasão

Alguns exemplos de mecanismos de evasão das bactérias intracelulares estão na Tabela 26.5.

Tabela 26.5
Alguns Mecanismos de Evasão de Algumas Bactérias Intracelulares

Mycobacteria	Interfere no movimento lisossomal
M. leprae	Atua nos reativos do oxigênio através do glicolipídio fenólico
L monocytogenes	Produz hemolisina e bloqueia a morte bacteriana no macrófago
Legionella pneumophila	Inibe a fusão fagolisossomal

Imunidade a Vírus

Os vírus são microrganismos intracelulares que se replicam nas células, freqüentemente usando os sistemas de síntese de ácidos nucléicos e proteínas do hospedeiro. Muitos vírus entram nas células do hospedeiro ligando-se fisiologicamente a moléculas de superfície celulares.

Exemplos:

- HIV-1 liga-se ao CD4 em células T;
- Vírus EB liga-se ao receptor de complemento tipo 2 (CD21) nas células B;
- Rinovírus liga-se à molécula de adesão intercelular (ICAM-1 ou CD54) em vários epitélios, inclusive das vias aéreas.

Após entrar nas células, os vírus podem causar lesão tissular e doença por vários mecanismos:

- A replicação viral prejudica a síntese e a função protéica tissular, causando um efeito citopático;
- A replicação por vírus não citopáticos induz a produção de proteínas estranhas ao hospedeiro que estimulam a resposta imune específica e a destruição por células citotóxicas.

Imunidade Inata

Há dois mecanismos principais de imunidade inata contra vírus:

- A infecção viral estimula diretamente a produção de IFN-γ pelas células infectadas; sua função é inibir a replicação viral. Os mecanismos pelos quais o IFN-γ inibe a replicação viral são os seguintes: ativação de endonucleases que degradam o mRNA viral e inibição de síntese protéica na célula infectada.
- Células NK lisam uma grande variedade de células infectadas por vírus. As células NK podem ser um dos primeiros mecanismos da imunidade antiviral, antes de se desenvolver a resposta adaptativa. O IFN-γ por sua vez aumenta a capacidade das células NK lisarem células-alvo infectadas por vírus.

Imunidade Específica

A imunidade contra infecções virais é mediada por uma combinação de mecanismos humorais e celulares:

- Os anticorpos específicos são importantes na defesa precoce contra vírus na infecção. Os anticorpos antivirais neutralizantes ligam-se ao envelope ou proteínas do capsídeo e impedem a aderência viral e entrada nas células do hospedeiro.

Os anticorpos opsonizantes podem aumentar o *clearance* de partículas virais, no entanto, podem aumentar a invasão de células com receptor Fc pelos vírus.

A ativação do complemento pode também participar na imunidade viral mediada por anticorpo, promovendo a fagocitose e por lise direta de vírus com envelope lipídico.

Embora os anticorpos sejam importantes na imunidade ao vírus, podem não ser suficientes para eliminar muitas infecções virais.

- O mecanismo principal de imunidade específica contra infecções virais estabelecidas é a célula T citotóxica (CD8+) que reconhece antígenos virais em associação com moléculas CPH classe I em qualquer célula. Pequena proporção de células T citotóxicas consiste de CD4+ e reconhece antígenos virais em associação com moléculas CPH classe II. A diferenciação total de linfócitos T CD8+ requer citocinas produzidas por linfócitos T CD4+. Os efeitos antivirais das células T CD8+ são devidos à lise de células infectadas, estimulação de enzimas intracelulares que degradam genomas virais e secreção de citocinas com atividade de interferon.

Em algumas infecções por vírus não citolíticos, as células T CD8+ podem ser responsáveis pela lesão tissular.

Os linfócitos T CD8+ são, muitas vezes, responsáveis pelo dano tecidual encontrado em infecções por vírus não citolíticos. O mais claro exemplo é o LCMV (vírus da coriomeningite linfocitária de camundongos). A meningite só ocorre em indivíduos com linfócitos T CD8+ ativos; animais deficientes em LT não desenvolvem lesões. No caso da hepatite B, observa-se que pacientes com hepatite aguda e crônica ativa contêm grande número de linfócitos T CD8+, nesses casos, linfócitos T CD8+ específicos podem ser isolados de biópsias do fígado e propagados *in vitro*.

Outra maneira dos vírus causarem doença é através da deposição de complexo antígeno-anticorpo nos vasos, propiciando vasculites. Isso ocorre em infecções persistentes com certos vírus, como o vírus da hepatite B (HBV).

Mecanismos de Evasão

Destacam-se como mecanismos de evasão dos vírus:

- **A persistência intracelular dos vírus:** é o mais óbvio mecanismo pelo qual os vírus podem se "esconder" das células e das moléculas efetoras do sistema imune. Ex.: herpes vírus.
- **Variação antigênica:** constitui o principal mecanismo através do qual alguns vírus escapam do sistema imunológico adaptativo. Nesses casos, a vacina deve ser dirigida diretamente contra proteínas virais invariantes, como moléculas de superfície que medeiam a entrada do vírus na célula. Em certas ocasiões surgem cepas radicalmente diferentes em certas estruturas. Acredita-se que o aparecimento dessas cepas ocorra por reagrupamento dos segmentos de RNA da cepa humana com uma outra cepa derivada de outra espécie animal. Isso pode ocorrer durante o ciclo de replicação se uma única célula do hospedeiro tiver sido co-infectada por uma partícula viral humana e uma partícula viral de outra espécie animal.

Ex.: vírus da influenza, HIV-1 e Rinovírus.

- Os vírus suprimem a resposta imune por vários mecanismos:

— alguns infectam as células do sistema imune, diminuindo ou impedindo sua função. Ex.: HIV-1

— outros vírus diminuem a resposta imunológica por mecanismos mal compreendidos. Uma intrigante descoberta é que um gene do EBV (vírus da mononucleose) é homólogo ao gene humano que codifica a IL-10, que inibe a função macrofágica e a produção de citocinas como IL-1, IL-12 e TNF; o resultado é uma diminuição da resposta de linfócitos T_H do tipo I a antígenos apresentados por macrófagos.

— Alguns vírus são, ainda, capazes de regular negativamente a expressão do CPH de classe I sobre a superfície das células do hospedeiro. Por exemplo, alguns *herpes vírus* produzem uma proteína que se liga à beta-2-microglobulina e interfere na organização das moléculas de CPH. Além disso, os *adenovírus* produzem uma proteína que se liga às moléculas de classe I no reticuloendoplasmático, interferindo, desta forma, no transporte dessas moléculas para a superfície celular

— Os vírus da herpes e da vacínia podem ainda produzir proteínas que interferem na ação da cascata do complemento, através de ligação com os fragmentos C3b e C4b.

IMUNIDADE A PARASITAS

Uma característica fundamental da maioria das infecções parasíticas é sua cronicidade. Há várias razões para que isto ocorra: a imunidade natural fraca e a habilidade dos parasitas evadirem-se ou resistirem à eliminação por respostas imunes específicas. A persistência dos parasitas em hospedeiros humanos também leva a reações imunológicas que são crônicas e podem resultar em lesão tissular patológica, assim como anormalidades na imunorregulação. Assim, algumas das conseqüências clinicopatológicas das infestações parasitárias são devidas à resposta do hospedeiro e não à infecção por si só.

Imunidade Inata

Os protozoários e helmintos que penetram no sangue ou tecidos são freqüentemente capazes de sobreviver e replicar porque estão bem adaptados a resistir a defesa natural do hospedei-

ro. Os parasitas recuperados de humanos são comumente resistentes à lise por complemento. Isto ocorre por várias razões, incluindo perda de moléculas de superfície que ligam complemento ou a aquisição de proteínas regulatórias do hospedeiro.

Os macrófagos podem fagocitar o protozoário, mas, muitos organismos patogênicos são resistentes à morte fagocitária e podem replicar nos macrófagos. O tegumento de parasitas helmínticos fazem-no resistente aos mecanismos citocidas de neutrófilos e macrófagos.

Resposta Específica

Os diferentes protozoários e helmintos variam muito em suas propriedades estruturais e bioquímicas, resultando, assim, em respostas imunes específicas distintas.

Imunidade Humoral

Uma reação importante nas infecções por helmintos é a eosinofilia e os elevados títulos de IgE. Essas reações têm a marca do estímulo de linfócitos T_H do tipo II, o que nos leva a crer que a IgE e a eosinofilia representam uma importante linha de defesa. Os anticorpos IgE são produzidos devido a antígenos liberados dos vermes e apresentados em associação com moléculas do CPH de classe II por células fagocíticas que tendem a ativar células TCD4+ do tipo II. As células T_H do tipo II secretam IL-4, que induz a mudança para a produção de anticorpos IgE pelas células B, e IL-5, que estimula a proliferação e diferenciação de eosinófilos. A IL-5 também é quimiotática para eosinófilos e ativa a célula. Os anticorpos IgE e IgG, ambos específicos para o parasita, recobrem-no promovendo a morte do parasita por ADCC (citotoxicidade mediada por anticorpos), visto que os eosinófilos têm receptor para Fc de IgG (FcγRII) e para Fc de IgE (FcεRII), Além destas duas formas de matar os parasitas, parece que os eosinófilos também possuem receptores para IgA secretora que, quando ligada à célula, libera peroxidase.

Imunidade Celular

Assim como as micobactérias, muitos parasitas se adaptaram a viver dentro dos macrófagos (*Toxoplasma gondii*, *T. cruzi* e *Leishmania sp*). Eles utilizam uma série de mecanismos de evasão para subverter o sistema "matador" do macrófago, mas, ainda assim, a produção de citocinas pelos linfócitos TH é de crucial importância para ativar os macrófagos (pela produção de IFN-γ). Sendo assim, é fundamental a estimulação destes linfócitos específicos (LTH do tipo I) que secretam IFN-γ pois, caso haja a produção de LT_H do tipo II, não ocorrerá a ativação do fagócito e a morte do parasita intracelular.

Os mastócitos e basófilos também participam da resposta imunológica adaptativa contra os vermes: a ligação de antígenos do verme a anticorpos antiverme que estão ligados a mastócitos e basófilos, desencadeia o processo de degranulação destas células, com liberação de mediadores inflamatórios, resultando em contração de músculo liso e secreção de muco, que ajudam a expelir vermes dos tecidos do hospedeiro.

Mecanismos de Evasão

A habilidade dos parasitas em sobreviver em hospedeiros vertebrados reflete adaptações evolutivas que permitem esses organismos resistirem ou evadirem dos mesmos mecanismos do sistema imune:

— O seqüestro anatômico é comumente observado com protozoários. Alguns (*Plasmodium* e Toxoplasma) sobrevivem e replicam dentro das células e outros (*Entamoeba* e *Trichinella*) desenvolvem cistos que são resistentes aos efetores imunes.

- O mascaramento do antígeno que faz com que o parasita adquira uma capa de proteínas do hospedeiro em sua superfície. Exemplo: *S. mansoni.*
- Os parasitas tornam-se resistentes aos mecanismos efetores imunes durante sua permanência nos hospedeiros vertebrados. Exemplos: estágio larvário do *Schistossoma*, formas infectantes do *T. cruzi*, promastigotas de *L. major*, *Toxoplasma gondii*.
- Os parasitas desenvolveram mecanismos efetivos para modificar os antígenos de superfície durante o ciclo de vida no hospedeiro.
- Os parasitas liberam sua capas antigências, espontaneamente ou após ligarem-se a anticorpos específicos. Exemplo: *Entamoeba hystolitica, Schistossoma larvae, Tripanossomas.*
- Os parasitas alteram a resposta imune por múltiplos mecanismos. Exemplo: esquistossomíase, filaríase linfática.

BIBLIOGRAFIA

1. Abbas AK, Lichtman AH, Pober JS. Cellular and molecular immunology, 2nd ed, WB Saunders, Philadelphia, pp. 320-333, 1994.
2. Bancroft G, Bendelac A, Karre K, Livingstone A, Mac Lennan I, Nathan CF, Scott P, Skamene E. Host defense against infection. In: Janeway Jr CA, Travers P, Hunt S, Walport M. Immunobiology: The immune system in health and disease, Current Biology, pp. 9.1.-9.52, 1997.
3. Janeway CA, Travers P. Imunobiologia: o sistema imunológico na saúde e na doença, 2nd, ed Artes Médicas, pp. 9:11-9:34, 1997.
4. Klein J. Immunology: defence against pathogens and parasites. Blackwell, Boston, pp. 405-418, 1989.
5. Playfair JHL. Overview: parasitism and immunity. In: Lachmann PJ, Peters K, Rosen FS, Walport MJ. Clinical aspects of immunology, vol 3, 5th ed, Blackwell Scientific, Oxford, pp. 1439-1454, 1993.
6. Roitt I, Brostoff J, Male D. Immunology, 5th. Ed, Mosby, London, pp: 221-257, 1998.
7. Rook G. Immunity to viruses, bacteria and fungi. In: Roitt IM, Brostoff J, Male DK. Immunology, Lippincott, Philadelphia, 2nd ed, 16.1-16.16., 1989.
8. Sharon J. Imunologia Básica, 1st, ed. Guanabara Koogan S.A. pp. 120-136, 1998.
9. Taverne J. Immunity to protozoa and worms. In: Roitt IM, Brostoff J, Male DK. Immunology, Lippincott, Philadelphia, 2nd ed, 17.1-17.21, 1989.

CAPÍTULO 27

Desenvolvimento do Sistema Imune na Criança

Maria Marluce do Santos Vilela

INTRODUÇÃO

O processo de desenvolvimento do sistema imune na criança se inicia na vida embrionária e fetal e continua até a adolescência, quando atinge amadurecimento semelhante ao do indivíduo adulto. Esta ontogenia repete a filogenia com respeito à seqüência evolucionária de aparecimento das classes de imunoglobulinas. IgM é a classe predominante nos vertebrados mais primitivos e a primeira a ser produzida em humanos; IgG é a segunda classe elaborada durante a ontogenia; o sistema de anticorpos IgA aparece como evento evolucionário restrito aos mamíferos e tem relevância na defesa das superfícies mucosas contra a aderência e penetração de inúmeros patógenos.

A falta de exposição prévia aos antígenos determina que seja lento o desenvolvimento extra-uterino de muitos componentes do sistema imune humano. O recém-nascido (RN) e o lactente possuem menor capacidade de responder aos antígenos o que as crianças mais velhas e os adultos.

As infecções invasivas por vírus e bactérias encapsuladas tais como *Streptococcus pneumoniae, Haemophylus influenzae b e Neisseria meningitidis,* ocorrem com maior freqüência em lactentes. A suscetibilidade a tais infecções aumenta com o grau de prematuridade.

Para enfrentar esta imaturidade fisiológica, a placenta realiza a transferência passiva de IgG durante a gestação, e o leite materno, a transferência passiva de IgA, sendo o único alimento capaz de realizar a suplementação imunológica do lactente. Examinar este processo de interação entre o desenvolvimento do sistema imune e a suscetibilidade às infecções constitui uma tarefa prioritária para o pediatra.

ONTOGENIA E FUNÇÃO DAS CÉLULAS DO SISTEMA IMUNE

Qualquer resposta imune envolve primeiramente reconhecimento do antígeno e, secundariamente, quantifica uma reação contra ele, para eliminá-lo. As diferentes respostas caem dentro de duas categorias: imune inata e imune adaptativa. Na resposta imune inata os fagócitos reconhecem de modo inespecífico os antígenos, eliminando-os e promovendo pouca ou nenhuma memória imunológica.

O contrário ocorre na resposta imune adaptativa, na qual o reconhecimento do antígeno é realizado por linfócitos dos sistemas T e B, que são altamente específicos e desenvolvem memória imunológica para um número ilimitado de antígenos.

O sistema imune é constituído de células derivadas das precursoras do sistema hematopoiético e são detectadas no início da gestação no saco vitelino, que é substituído pelo fígado fetal entre a sexta e oitava semanas e, subseqüentemente, pela medula óssea, aos cinco meses de gestação. O sangue periférico no feto de 12 semanas e no RN contém número substancial de precursores hematopoiéticos.

Em microambientes especializados, por exemplo, medula óssea e timo, estas células respondem aos sinais de estimulação, proliferando e se diferenciando para constituírem o sistema imune inato e o imune adaptativo.

As células linfóides maduras têm funções efetoras distintas, expressam uma variedade de moléculas de membrana e secretam citocinas solúveis que, por sua vez, regulam as funções das células do sistema imune. O resultado é uma rede de células interagindo, que lembra o sistema nervoso central em sua capacidade de organizar, aprender e memorizar.

Este capítulo apresenta de forma breve a ontogenia do sistema imune inato, seguida do sistema imune adaptativo ou específico e sistema imune comum associado às mucosas (MALT). A ontogenia do sistema complemento foi incluída na discussão do sistema imune inato.

ONTOGENIA DO SISTEMA IMUNE INATO

FAGÓCITOS

O sistema imune inato é constituído por células apresentadoras de antígenos (células dendríticas e de Langerhans), fagócitos profissionais (neutrófilos, monócitos e macrófagos), e células mediadoras da inflamação (mastócitos, eosinófilos e basófilos).

Na fase inicial da infecção os neutrófilos, monócitos e macrófagos ligam-se aos microrganismos, os internalizam e destroem. Este processo desencadeia elevado suprimento sangüíneo, aumento da permeabilidade capilar e migração de leucócitos.

Os neutrófilos, monócitos e linfócitos circulantes aderem e migram para os tecidos através do endotélio dos capilares. Esta migração é controlada pela interação entre os ligantes da superficie dos leucócitos (adesinas: selectinas e $\beta 2$ integrinas) e os receptores correspondentes no endotélio ativado. Nos tecidos estas células realizam quimiotaxia, reconhecimento inespecífico do antígeno, fagocitose e atividade microbicida, mediando, deste modo, a resposta imune inata (vide Capítulo 25).

No recém-nascido os neutrófilos ativados apresentam deficiência na expressão das integrinas e L-selectinas ($\beta 2$ integrinas CD11a, CD11b, CD11c, CD18) e na reorganização de estruturas do citoesqueleto, após ligação dos fatores quimiotáticos do soro aos receptores de membrana celular. Conseqüentemente, a adesão dos neutrófilos ao endotélio é reduzida para 40%-45% daquela observada em adultos. A migração também está diminuída e a quimiotaxia deficiente é o defeito mais consistente. A baixa concentração dos fatores quimiotáticos no soro contribui para estas deficiências e, aos cinco anos de idade, a quimiotaxia alcança a competência do adulto.

O feto e o recém-nascido possuem baixa capacidade de acelerar a produção de neutrófilos em resposta à infecção. Aparentemente, isto ocorre porque o *pool* de precursores de neutrófilos armazenado é menor do que em adultos, e a taxa de proliferação é proxima do nível máximo. O número de unidades formadoras de colônia granulócito/macrófago (CFU-GM) é dez a 20 vezes mais elevado do que em adultos. Além disso, particularmente em prematuros, a fração de precursores de granulócitos é menor que a de monócitos podendo ser um fator de suscetibilidade à infecção neonatal.

As atividades fagocítica e microbicida *in vitro* dos neutrófilos de recém-nascido são normais ou discretamente menores que em adultos.

O número de receptores Fc para IgG e para C3b (CR1) nos neutrófilos de RN é similar ao de adultos. A taxa de geração de ânion superóxido em fetos, RN e adultos é semelhante e a de radical hidroxila está diminuída. Os mecanismos microbicidas independentes do oxigênio não estão bem caracterizados. A liberação de lisozima e α-glicuronidase dos lisossomos parecem estar intactas. O conteúdo dos grânulos específicos está reduzido e é possível que estes neutrófilos possuam baixa quantidade de defensinas.

Neutrófilos maduros aparecem no feto de 14 a 16 semanas e correspondem a menos de 10% dos leucócitos circulantes com 22 a 24 semanas, 50-60% no fim da gestação, elevando-se significativamente após o nascimento.

Os fagócitos mononucleares pertencem ao grupo de células de vida longa. Os monócitos são derivados dos precursores mielóides da medula óssea e precursores dos macrófagos nos tecidos. Esta diferenciação dos monócitos em macrófagos resulta que 95% são macrófagos de tecidos e menos que 2% são monócitos. Os macrófagos são os primeiros elementos detectáveis do sistema imune. São encontrados na quarta semana de gestação, no saco vitelino, posteriormente no fígado fetal e medula óssea. Os monócitos CD14+ que migram para os tecidos tornam-se residentes e se diferenciam em macrófagos, perdendo CD14+ por meio de um mecanismo desconhecido.

Em recém-nascidos (RNs) a produção de monócitos, a quantidade de moléculas MHC classe II e a produção de citocinas IL1, IL6 e TNF são similares àquelas do adulto. Entretanto, é lenta a liberação destas células para o local da infecção. Os macrófagos residentes no baço e figado são escassos e funcionalmente ineficientes.

Enquanto a meia-vida dos granulócitos é de aproximadamente sete horas, a dos monócitos é de 70 horas e a dos macrófagos é de 60 dias a muitos anos. A contagem absoluta dos monócitos no sangue periférico varia de 1.100/mm^3 durante as primeiras duas semanas de vida (monocitose relativa) até 350/mm^3 a 700/mm^3 durante o resto da infância.

Os monócitos neonatais processam e apresentam antígeno para as células T e B, possuem atividade de citotoxicidade na presença de anticorpo, respondem ao γ-interferon (ativador de macrófago) inibindo a multiplicação de vírus e destruindo patógenos intracelulares.

Em resumo, as deficiências no sistema dos fagócitos em RN incluem: diminuição do *pool* de neutrófilos armazenados e diminuição na capacidade de resposta a estímulo quimiotático. A redução da fagocitose e da atividade microbicida é menos significativa, mas a baixa produção de anticorpos e complemento contribui para intensificar esta deficiência.

Os monócitos de RN a termo são normais em número e tão competentes quanto aqueles de adultos, no que diz respeito às atividades microbicidas e de fagocitose. A atividade quimiotática está comprometida e pode causar diminuição do influxo destas células para os locais de inflamação, como na hipersensibilidade retardada.

As atividades microbicidas e de fagocitose nos macrófagos dos RNs, bem como a apresentação do antígeno estão imaturas. A produção de TNF-α e IL6 está reduzida, particularmente em RN pré-termo, devido à baixa produção de γ-IFN pelas células T e à falta de cooperação entre T e monócitos/macrófagos. Em conseqüência, a infecção por patógenos intracelulares é mais freqüente e mais grave nesta idade.

Complemento

O sistema complemento é formado por cerca de 30 proteínas e pode ser ativado pela via clássica, alternativa e das lectinas. Em conseqüência da ativação deste sistema são geradas várias propriedades biológicas para a resposta inflamatória e imunológica. Por exemplo: aumento da ingestão de partículas e moléculas recobertas por fragmentos derivados da ativação de C3 e C4; *clearance* e solubilização de imunocomplexos; produção de fatores quimiotáticos; lise de bactérias e produção de anafilatoxinas. Mais recentemente, foi demonstrada a importância deste sistema na proliferação e diferenciação de linfócitos B.

Além dos componentes do sistema, outro grupo de moléculas CR1, CR2,CR3 e CR4 faz parte da membrana de eritrócitos, monócitos, macrófagos, linfócitos T e B. Os receptores CR2, presentes na membrana dos linfócitos B, são importantes para a síntese de imunoglobulinas.

A síntese dos componentes do complemento fetal começa a partir da sexta a 14ª semana de gestação, dependendo do componente e tecido examinado. Não há transferência de complemento através da placenta. C3, C4 e a maioria dos demais componentes aparecem no soro fetal por volta de dez semanas; o complemento hemolítico total (CH50) como medida dos componentes C1 a C7 aumenta progressivamente com a idade gestacional, alcançando ao término da gestação, 60% a 80% dos níveis do adulto. Os valores de C8 e C9 atingem apenas 10% dos encontrados no adulto.

Os recém-nascidos pré-termo e os de baixo peso apresentam concentrações menores dos componentes do sistema do que os nascidos a termo. Em torno dos três meses de vida, a maioria alcança as concentrações semelhantes àquelas encontradas nos adultos.

Os valores baixos de C3, fator B e outros componentes nos recém-nascidos, particularmente os de baixo peso, podem ser os responsáveis pela atividade opsônica sérica diminuída e elevada susceptibilidade à infecção. A falta de febre e de leucocitose acompanhando a infecção em alguns recém-nascidos pode estar relacionada, em parte, aos baixos níveis de componentes do complemento.

A deficiência parcial de CR3 em neutrófilos ativados de RN promove a redução da aderência e da fagocitose dependentes do complemento.

A Tabela 27.1 resume as atividades das vias clássica e alternativa e os componentes individuais em RNs. Há variabilidade substancial em alguns dos relatos e dentre os pacientes, de forma que muitos RNs a termo têm quantidades de componentes individuais e atividades de hemólise CH50 e AP50 com variação semelhante à do adulto.

Tabela 27.1
Resumo das Atividades e Níveis Séricos do Sistema Complemento em Recém-nascidos

	% Média do Complemento em Relação ao Adulto	
Componentes do Complemento	*RN a Termo*	*RN Pré-termo*
CH50	56-90 (4)*	45-71 (3)
C1q	65-90 (3)	-
C2	76-100 (2)	42-91 (3)
C5	75 (1)	-
C7	67 (1)	-
C9	<20 (2)	-
P	33-71 (5)	13-65 (2)
C3bi	55 (1)	-

**Número de estudos.*
Adaptado de Lewis DB, Wilson CB. Developmental immunology and role of host defenses in neonatal susceptibility to infection. In Remington JS, Klein JO, eds. Infectious Diseases of the Fetus and Newborn, 4th ed. Philadelphia, WB Saunders,1994.

No geral, os componentes e a atividade da via alternativa estão diminuídos com relação àqueles da via clássica. Uma deficiência acentuada do componente C9 em soro de RN está associada com lise reduzida de bactérias Gram-negativas. A ligação fraca de C3, a despeito da sua eficiente deposição sobre a superfície do microrganismo, pode contribuir também para esta diminuição. A geração dos fragmentos quimiotáticos de C5 e C5a está diminuída no soro de RN a termo.

O soro de RN pré-termo tem atividade lítica e opsônica baixa em ambas as vias. Já os maduros, mas pequenos para a idade gestacional, têm atividade similar ao RN a termo em ambas as vias. Após o nascimento, a concentração da maioria dos componentes aumenta, aproximando-se dos valores do adulto a partir do sexto ao 18º mês de vida. Portanto, comparados aos adultos, os RNs apresentam atividade da via alternativa e da via clássica discretamente diminuída.

ONTOGENIA DO SISTEMA IMUNE ADAPTATIVO OU ESPECÍFICO

O sistema imune adaptativo é constituído pelos linfócitos T e B, os quais identificam os antígenos por meio de receptores específicos em suas membranas. Os linfócitos T possuem receptores de antígenos complexos, TCR-$\alpha\beta$ e TCR-$\gamma\delta$. A população predominante de T (95%) expressa o receptor αβ. Células TCR-$\gamma\delta$ não têm sido encontradas no fígado fetal e são raras no timo. Os linfócitos B possuem as imunoglobulinas como receptores de antígeno. Estima-se que a diversidade no repertório destes receptores pode ser de 10^{11} para imunoglobulinas e 10-15^{18} para TCR.

O TCR reconhece o antígeno como pequenos peptídeos em associação com a molécula de histocompatibilidade principal (MHC), enquanto a imunoglobulina da célula B liga-se diretamente ao antígeno. As células TCD8+ reconhecem o antígeno em associação com MHC classe I e, as células T CD4+, em associação com MHC classe II. As moléculas CD4+ e CD8+ funcionam como co-receptores.

SISTEMA T

Ontogenia do Timo

As células T se desenvolvem no microambiente do timo, onde colonizam os pré-timócitos CD7+. Em torno da oitava semana de gestação, estas células sofrem uma série de eventos diferenciativos, incluindo a expressão de CD2+, CD4+, CD8+, e do receptor de antígeno TCR.

Na 12ª semana de gestação, ocorre a separação entre o córtex e medula tímica e aparecem os corpúsculos de Hassal. Respostas específicas para antígenos de histocompatibilidade são demonstráveis no timo do feto com 12 semanas e no baço a partir da 15ª semana. Na 14ª semana surgem, na região subcapsular, subpopulações de timócitos sem expressão de CD3+, CD4+ou CD8+; os timócitos do córtex contêm moléculas CD3+, CD4+ e CD8+ enquanto a medula tímica possui CD3+, CD4+ ou CD8+. Na 14ª semana também são encontrados CD4+ e CD8+ no fígado fetal e baço, indicando que a saída de células maduras da linhagem T ocorre nesta idade.

Em torno da 10ª semana de gestação, os timócitos são capazes de proliferar em resposta a fito-hemaglutinina (PHA) e concanavalina A (Con A) e, com 20 semanas, esta atividade de blastogênese é semelhante às células T do adulto. Por volta de 14 semanas de gestação detecta-se resposta alogênica nos linfócitos do sangue e do baço.

Os timócitos da linhagem TCR-αβ expressam simultaneamente CD4+ e CD8+ e passam por um processo de seleção dual. A seleção negativa remove os timócitos que reagem com antígenos próprios ou *self*, enquanto a positiva retém aqueles que respondem aos antígenos

estranhos ou *non-self*. Durante a seleção positiva, os timócitos aumentam a expressão do TCR, CD3+ e das moléculas sinalizadoras. Os timócitos que reconhecem o antígeno em associação com MHC classe II mantêm a expressão de CD4 e perdem CD8, ocorrendo o inverso para aqueles cujo TCR reconhece o antígeno em associação com MHC classe I. Apenas 5% das células que entram no timo conseguem ter seleção positiva por rearranjar seu TCR de modo produtivo, enquanto que 95% de todos os timócitos não amadurecem e morrem sem alcançar a periferia como célula T.

Os timócitos maduros expressam o antígeno CD38 e receptores IL-2 de alta afinidade, produzem IL-2, proliferam em resposta a mitógenos, mas, ao contrário das células T maduras, possuem baixa capacidade de produzir γ-IFN e IL4.

A celularidade tímica cresce intensamente durante o último trimestre da gestação e continua aumentando na vida pós-natal, alcançando seu tamanho máximo aos dez anos de idade. Subseqüentemente involui, e o córtex e a medula são gradualmente substituídos por gordura. A massa tímica em relação ao tamanho do corpo está aumentada e a timopoiese, particularmente ativa no feto e lactente jovem.

A geração da diversidade do repertório do TCR é bem pronunciada até a metade da gestação e menos evidente no final dela. Entretanto, continua a incerteza se esta diferença contribui para a limitação relacionada com a capacidade do feto e do lactente de responder a certos antígenos.

Ontogenia da Função e Fenótipo das Células T Periféricas

Na metade da gestação, os linfócitos totais correspondem a 80% dos leucócitos circulantes. O número absoluto de linfócitos é de 3.500 células/mm^3 do início ao final da gestação. Ao nascimento, os valores médios sobem para 5.500/mm^3. O número de linfócitos T aumenta gradualmente a partir do segundo trimestre de gestação até os seis meses de vida pós-natal, seguido por um declínio durante a infância para, então, alcançar os valores do adulto em torno dos cinco anos de idade. No RN, o número absoluto de linfócitos T (2.500-4.000/mm^3) é maior que nos adultos, mas a porcentagem é discretamente mais baixa.

A contagem absoluta de linfócito T CD4+ é maior para lactentes sadios no primeiro ano de vida que para crianças mais velhas e nos adultos. O número de células T CD4+ diminui progressivamente até os cinco anos e, após esta idade, se mantém em valores similares aos dos adultos. Muitos clínicos usam os valores de porcentagem de linfócitos TCD4+ porque há menor variabilidade e outros preferem os valores absolutos ajustados com a idade.

O CDC (*Centers for Disease Control and Prevention*) considera o sistema imune relativamente intacto quando a contagem de linfócitos TCD4+ é acima de 1.500/mm^3 no primeiro ano de vida; maior de 750/mm^3 no segundo ano e acima de 500/mm^3 nos anos subseqüentes. Contagens inferiores a 750, 500, e 200 células/mm^3 refletem imunodeficiência grave para tais idades, respectivamente. Valores relativos também podem ser usados: 25% como limite de normalidade e menor que 15% está associado com imunodeficiência grave.

Existem também várias diferenças fenotípicas e funcionais entre os linfócitos T do RN e do adulto. O número maior de TCD4+ em relação a TCD8+ é estabelecido no útero, com taxas diminuindo de 4-5:1 na 28ª semana até valores de 3:1 ao término da gestação. Portanto é elevada a relação CD4+/CD8+ no RN e o valor 2:1 do adulto é alcançado entre quatro e cinco anos.

Até 1985, não havia estudo definitivo publicado sobre as subpopulações de células T idade-específicas em crianças normais. Os trabalhos publicados em 1986 e 1992 não utilizaram os reagentes e os parâmetros recomendados pelo CDC. A pandemia do HIV foi um estímulo direto para a determinação dos valores de CD4 idade-específicos em crianças normais (Tabela 27.2).

Tabela 27.2
Populações de Linfócitos T Idade-Específicas em Crianças Normais

Linfócitos Totais (Cel/μl)	*Sangue do Cordão*	*Faixa Etária* 2-3m	4-8m	12-23m	2-5a	7-17a	Adultos
Média (%)	5400 (41)	5680 (66)	5990 (64)	5160 (59)	4060 (50)	2400 (40)	2100 (32)
IC (%)	4200 (35)	2920 (55)	3610 (45)	2180 (44)	2400 (38)	2000 (36)	1600 (28)
	6900 (47)*	8840 (78)	8840 (79)	8270 (72)	5810 (64)	2700 (43)*	2400 (39)*
TCD3							
Média (%)	3100 (55)	4030 (72)	4270 (71)	3300 (66)	3040 (72)	1800 (70)	1600 (73)
IC (%)	2400 (49)	2070 (55)	2280 (45)	1460 (53)	1610 (62)	1400 (66)	960 (61)
	3700 (62)*	6540 (78)	6450 (79)	5440 (81)	4230 (80)	2000 (76)*	2600 (84)*
TCD4+							
Média (%)	1900 (35)	2830 (52)	2950 (49)	2070 (43)	1800 (42)	800 (37)	940 (46)
IC (%)	1500 (28)	1460 (41)	1690 (36)	1020 (31)	900 (35)	700 (33)	540 (32)
	2400 (42)*	5116 (64)	4600 (61)	3600 (54)	2860 (51)	1100 (41)*	1660 (60)*
TCD8+							
Média (%)	1500 (29)	1410 (25)	1450 (24)	1320 (25)	1180	800 (30)	520 (27)
IC (%)	1200 (26)	650 (16)	720 (16)	570 (16)	630 (22)	600 (27)	270 (13)
	2000 (33)*	2450 (35)	2490 (34)	2230 (38)	1910 (38)	900 (35)*	930 (40)*

IC intervalo de confiança para os percentis 5º a 95º exceto onde está indicado, cujo percentil é 25º a 75º. A % de linfócitos em relação aos leucócitos totais. A % de CD3,CD4,CD8 em relação aos linfócitos totais.*
Dados combinados de Erkellor-Yuksel FM et al. J Pediatr 120:216-222,1992; Denny T et al. JAMA 267:14484-1488,1992, citado em Conley ME and Stiehm ER: Immunodeficiency Disorders: General Considerations. In: Stiehm ER ed. Immunologic Disorders in Infants and Children. 4th Edition. Philadelphia; WB Saunders Company: 201-252,1996.

Outra diferença fenotípica é que as células T neonatais são recém-derivadas dos precursores tímicos e lhes falta exposição antigênica prévia. Os timócitos maduros e todas as células T do RN expressam CD38, indicando que estas células podem representar uma população imatura de transição. Elas apresentam também moléculas de elevado peso molecular, CD45 RA ($TCD4^+$ virgens ou naïve), e não expressam as de baixo peso, CD45RO ($TCD4^+$ de memória).

Já nos adultos, 40-50% das células T CD4αβ circulantes expressam CD45RO e, o restante, CD45 RA, de modo mutuamente exclusivo. A subpopulação TCD45RO é capaz de responder a uma chamada específica do antígeno, sendo, por esta razão, referida como células T de memória. A subpopulação de TCD45RA é *virgem* de contato com antígenos e, após ativação, a maioria se converte em CD45RO de memória. Com a idade, a proporção de células T de memória aumenta, como resultado da exposição antigênica cumulativa. Nesta fase a resposta proliferativa de T é maior e mais rápida.

Com base no padrão de citocinas predominante, produzido pelas células TCD4+, designa-se de T_H1, aquelas que produzem IL-2 e γ-interferon e mediam a reação de hipersensibilidade retardada; células T_H2, as que produzem IL-4 e IL-5 e auxiliam na diferenciação da célula B. O desenvolvimento de T_H1 e T_H2 ocorre após o linfócito T deixar o timo. O tipo de célula T_H1 ou T_H2 emergente é determinado pelas propriedades do antígeno, pelas células especializadas em apresentar o antígeno, pelo ambiente de citocinas e pela genética do hospedeiro. Como a maturação da função das células T_H1 e T_H2 é direcionada pelo antígeno, do período de cinco meses de gestação até o nascimento, não há mudanças qualitativas.

Função Regulatória e Citotóxica de T

Há patógenos que invadem as células e há os que não invadem. Todos os vírus, algumas bactérias e protozoários dividem-se dentro das células e, para eliminá-los, o sistema imune deve reconhecer e destruir estas células infectadas. Portanto, o local da infecção e o patógeno determinam qual deve ser o tipo eficiente de resposta imune.

As células T, principalmente a subpopulação CD8+, medeiam a atividade citotóxica antígeno-específica e MHC-restrita. A maioria dos estudos mostra que a resposta citotóxica gerada pelas células T neonatais é 30-60% menor do que aquela verificada em adultos. A citotoxicidade de células mononucleares do sangue fetal está ausente até o quinto mês de gestação.

Produção de Linfocinas e Suas Conseqüências

Quando a produção de linfocinas é deficiente, a resposta à infecção é muito pobre, até que as células T de memória sejam ativadas pelos antígenos do patógeno infectante. Por exemplo, uma deficiência combinada na produção de γ-interferon e IL4 inibe a resposta específica das células T e B, compromete a geração de linfócitos T citotóxicos antígeno-específicos, e interfere na fase efetora normal da resposta imune. Como descrito abaixo, muitos destes aspectos são característicos da resposta imune do RN.

Comparados aos linfócitos TCD4+ de adultos, os de RN cooperam pouco com as células B na produção de imunoglobulinas. Esta baixa cooperação de T com B é parcialmente justificada pela produção deficiente de linfocinas específicas e pela incapacidade de T em expressar o ligante CD40 após ativação. Isto tudo pode ser superado pela conversão fenotípica das células CD45RA+ (virgens ou *naïve*) para CD45RO+ (memória) e mudança da linfocina produzida.

No RN a proliferação da célula T, em resposta à ativação, é dependente da produção de IL2 e da expressão de receptores IL2 de alta afinidade. De fato, após estimulação com IL2, as células T de recém-nascidos ou T-virgem de adultos perdem a expressão de CD45RA e adquirem CD45RO, passando a secretar grandes quantidades de linfocinas.

Um exemplo é o que ocorre na infecção por *Herpes simplex* em RN. No primeiro mês após a infecção a produção de γ-interferon é menor em comparação à dos adultos. Dois meses após o inicio da infecção, a produção de γ-IFN é similar em RN e adultos, em decorrência da proliferação de linfócitos T de memória.

A justificativa primária para a produção deficiente de muitas linfocinas é a falta de experiência prévia com antígenos e, conseqüentemente, ausência de células T de memória. Em relação ao adulto, as células T do RN produzem dez vezes menos γ-IFN e menos ainda IL-4 e entre 20-50% a mais de fator estimulador de colônia de macrófago-monócito (GM-CSF), de fator de necrose tumoral (TNF) e IL-3. Quando há diminuição de linfocinas, ocorre uma baixa resposta sistêmica para a infecção, pouca proliferação de T e B e menos célula TCD4+ para cooperar com B na síntese de imunoglobulina.

Embora as células B de RN possam produzir IgM em concentrações semelhantes àquelas dos adultos, a síntese e secreção de IgG, IgA e IgE estão diminuídas. Nos dois primeiros anos de vida a capacidade de reconhecer antígenos polissacarídeos apresenta-se bem diminuída ou ausente e a mudança na síntese e secreção (*switch*) de IgM para IgG é muito lenta em resposta aos antígenos protéicos. Assim, o RN normal, no primeiro contato com patógenos, é imunologicamente virgem (naïve), imaturo e mais vulnerável, especialmente para bactéria encapsulada.

A intensa gravidade das infecções virais em RN e lactentes sugere diminuição da imunidade celular. Enquanto o número de células apresentadoras de antígenos (macrófagos e células dendríticas) e de células efetoras (NK, CD4+, CD8+) é equivalente ou excede àquele dos

adultos, algumas respostas efetoras, tais como, produção de certas linfocinas (γ-interferon e IL4), proliferação e citotoxicidade estão diminuídas no início da infância.

A eficiência da apresentação do antígeno pelas células dendríticas de RN encontra-se diminuída, particularmente para gerar resposta efetora das células T-virgens, que são predominantes no feto e no RN. A manipulação da natureza do antígeno, da dose e da via de administração possibilita o desenvolvimento de vacinas imunogênicas para o RN e lactentes, reduzindo a morbimortalidade por doenças como, poliomielite, difteria, tétano, infecções invasivas por *H. influenzae* tipo b, hepatite B e sarampo.

Em síntese, podemos dizer que a função da célula T no feto e no RN está diminuída quando comparada àquela de adultos e inclui: produção de linfocinas, citotoxicidade, hipersensibilidade retardada e cooperação para a diferenciação de B. A falta de células T de memória pode justificar muitas destas diferenças. A limitação no número de células T e no repertório de TCR αß não parece ter relevância na explicação da resposta imune diminuída. Na infecção, a aquisição de resposta antígeno-específica, dependente da célula T, é muito lenta. Não há evidência convincente de transferência da imunidade específica da célula T materna para o feto.

Desenvolvimento e Função de Células NK

A função fisiológica dos linfócitos *natural killer* (NK) é reconhecer e destruir certas células tumorais e outras infectadas por vírus. Elas possuem a aparência de linfócito grande granular (*large granular lymphocyte*), exibem citotoxicidade não restrita pelo MHC, citotoxicidade celular anticorpo-dependente (ADCC), resistência para tumores e vírus e são identificadas pelas moléculas CD16, CD56 ou ambas e CD57 apenas em adultos.

Paciente deficiente de NK pode apresentar infecção grave recorrente por vírus do grupo herpes. No sangue do cordão umbilical de RN, a atividade citotóxica NK contra células infectadas por citomegalovírus (CMV) e ADCC contra o vírus herpes simplex e HIV-1 (vírus da imunodeficiência humana) estão diminuídas. Com um mês de idade, a função de ADCC se aproxima dos valores encontrados em adultos.

O fenótipo NK é detectado no fígado fetal ao redor de seis semanas e na metade da gestação alcança o mesmo número de células dos adultos. O número total de NK no RN é o dobro daquele dos adultos e NK expressando CD16 constitui 10-15% dos linfócitos circulantes. A fração que expressa CD56 apresenta-se reduzida em 50% e, em virtude disto, a atividade citotóxica no RN é de 15% a 60% daquela encontrada nos adultos, alcançando o máximo desta função em torno de um ano de idade.

A ativação NK resulta na produção de γ-interferon e outras linfocinas, aumentando a citotoxicidade destas células. A função citotóxica e a porcentagem das células expressando CD56 aumentam progressivamente durante a vida fetal e pós-natal e alcançam valores aproximadamente de 50% dos adultos ao término da gestação. A competência total desta função ocorrerá entre os 9-12 meses de vida.

Sistema B

Fenótipo e Função das Células B Durante o Desenvolvimento: Células B e Imunoglobulinas

O repertório da célula B para reconhecimento específico do antígeno aumenta durante a gestação, de tal modo que é significativamente diverso ao nascimento. Esta diversidade é definida pela região variável da imunoglobulina sobre a membrana da célula B. As diferenças em repertório e aquelas funcionais podem limitar a capacidade de produção de anticorpos.

As células pré-B são detectadas no fígado na oitava semana de gestação, na medula com 12 semanas e, após 30 semanas, são encontradas apenas na medula óssea. As células B expressando IgM de superfície são detectadas na 10ª semana, expressando os isotipos IgG, IgA e IgD por volta de 12 semanas e com 22 semanas são encontradas no baço, sangue e medula óssea na mesma proporção que as células B do adulto.

No feto, outra diferença no repertório da célula B é a preponderância relativa da expressão de CD5+, a qual constitui 50% da população progenitora no baço e linfonodos e é menos abundante no fígado e medula óssea. Esta porcentagem de células B CD5+ diminui gradualmente na vida pós-natal.

As células B do feto podem se diferenciar em plasmócitos com mudança no isotipo de imunoglobulina (*switch*) quando fatores derivados de linfócitos T estão presentes. Por exemplo, nas infecções intra-uterinas por toxoplasma, anticorpos IgA são detectados em 89% dos lactentes, indicando que a infecção fetal pode levar à produção de anticorpos e à mudança de classe de IgM para IgA.

As células B do RN se diferenciam em plasmócitos secretores de IgM, mas não em plasmócitos secretores de IgG ou IgA com tanta eficiência quanto as células de indivíduos adultos. A capacidade das células T para auxiliar as B na produção de IgG só amadurece após os dois anos de idade e, para IgA, depois dos cinco anos. Contudo, sob condições especiais, as células B neonatais produzem cada um dos isotipos de IgG, IgA e IgE em quantidades comparáveis àquelas dos indivíduos adultos.

Portanto, a diminuição da produção de IgG e IgA resulta da incapacidade das células T-virgens ou *naïves* (TCD45+RA) de proporcionar cooperação com B, incluindo pouca expressão de CD40 ligante e baixa produção de γ-interferon e (ou) IL4. Assim, a limitação na capacidade das células T do RN de cooperar com B deve-se à falta de estimulação prévia de T com o antígeno e não à imaturidade intrínseca de T ou B.

A competência para o desenvolvimento de resposta aos antígenos protéicos, timo-dependentes, precede àquela dos antígenos polissacarídeos, timo-independentes. O amadurecimento para responder aos polissacárides bacterianos é alcançado por volta dos dois-três anos de idade.

A produção de IgM para antígenos protéicos parece relativamente intacta nos RNs. As limitações para a produção de IgG pelas células B, após imunização com antígenos T dependentes, refletem a incompetência das células TCD4+ virgens para reconhecer o antígeno.

Produção de Imunoglobulinas no Feto e no Recém-nascido

Plasmócitos secretando IgM aparecem por volta de 15 semanas de gestação e secretando IgG e IgA são encontrados por volta de 20 e 30 semanas, respectivamente. No final do segundo trimestre detecta-se IgM que se eleva progressivamente até alcançar, ao nascimento, de 5% a 20% dos valores do adulto. A concentração de IgM em RNs prematuros (de 28 semanas) é 6mg/dl e de 11mg/dl em RNs a termo.

Ao nascimento, a concentração de IgM no sangue do cordão umbilical varia entre 1 a 5mg/dl e, após estimulação antigênica, aumenta rapidamente no primeiro mês e de forma gradual depois deste período. Com um ano de idade, os valores são aproximadamente 60% daqueles dos adultos. As concentrações de IgM em lactentes prematuros são mais baixas. Nas secreções de recém-nascidos a IgM é relativamente mais abundante do que naquelas de adultos. Valores elevados (>20mg/dl) no sangue do cordão sugerem possível infecção intra-uterina, porém muitos lactentes com infecção congênita apresentam valores normais. A IgM encontrada na vida intra-uterina é totalmente de origem fetal. A Tabela 27.3 mostra os valores de IgM, IgG e IgA idade-específicas em crianças brasileiras normais.

Tabela 27.3 Níveis de Imunoglobulinas Séricas em Adultos e Crianças Brasileiras Normais nos Diferentes Períodos Etários				
Idade	*Nº*	*IgG Média ± DP mg/dl*	*IgM Média ±DP mg/dl*	*IgA Média ±DP mg/dl*
0 a 30 dias	30	1066 ± 203 (750-1510)	13 ± 10 (5-39)	Não evidenciável
1 a 4 meses	30	588 ± 184 (282-940)	39 ± 31 (15-191)	15 ± 11 (2,8-58)
4 a 7 meses	30	685 ± 288 (330-1510)	62 ± 34 (23-146)	39 ± 18 (19-118)
7 a 12 meses	40	676 ± 220 (82-1115)	74 ± 30 (40-156)	46 ± 28 (12-104)
1 a 2 anos	30	891 ± 262 (410-1630)	90 ± 43 (28-173)	69 ± 45 (24-184)
2 a 3 anos	30	1054 ± 253 (610-1610)	105 ± 47 (29-195)	114 ± 65 (40-289)
3 a 6 anos	30	1210 ± 353 (630-2000)	104 ± 52 (24-276)	133 ± 67 (33-308)
6 a 9 anos	30	1258 ± 258 (750-1780)	105 ± 46 (28-212)	223 ± 112 (90-450)
9 a 13 anos	30	1340 ± 370 (660-2120)	99 ± 46 (30-180)	249 ± 119 (68-500)
Adultos	30	1245 ± 293 (830-2040)	122 ± 49 (57-212)	256 ± 103 (80-476)

Dados de Naspitz CK, Solé D, Carneiro-Sampaio MMS, Gonzalez CH. Níveis séricos de IgG, IgM e IgA de crianças brasileiras normais. J Pediat 62:121-126,1982.

A IgG fetal é quase exclusivamente de origem materna, embora o feto inicie a sua própria síntese a partir da 30ª semana de vida intra-uterina. Apenas anticorpos da classe IgG cruzam a placenta. O transporte de IgG através da placenta é detectado a partir da oitava semana de gestação, mantendo-se abaixo de 100mg/dl até 17-20 semanas. A concentração igual ou superior à materna é adquirida após 34 semanas de gestação. A partir daí, aumenta significativamente, e, ao nascimento, o nível de IgG excede o materno em 5-10%.

Todas as subclasses de IgG atravessam a placenta, porque as quantidades relativas de IgG1, IgG2, IgG3 e IgG4 no sangue do cordão são comparáveis àquelas do soro materno. As subclasses IgG1 e IgG3 são preferencialmente transportadas talvez por causa da maior afinidade do receptor Fc do trofoblasto com estas imunoglobulinas. A produção das subclasses de IgG amadurece na seguinte ordem: IgG3, IgG1, IgG4 e IgG2. No final da gestação, os níveis de IgG1 tendem a ser mais altos no feto do que no soro materno. Como a meia-vida da IgG3 é de sete dias e das demais subclasses de 21 dias, as concentrações relativas destas imunoglobulinas nos lactentes diferem daquelas em adultos.

Os níveis séricos de IgG materna transferida para a criança caem rapidamente após o nascimento. Aos dois meses a quantidade de IgG sintetizada pelo lactente equivale à quantidade derivada da mãe; em torno dos 10-12 meses a IgG é toda derivada da síntese pelo próprio lactente. Como conseqüência da queda da IgG derivada da mãe e da síntese aumentada de IgG, os valores séricos alcançam os níveis mais baixos (400mg/dl) em torno dos três a quatro meses de vida.

Os RN prematuros e os de baixo peso têm concentrações de IgG proporcionalmente mais baixas ao nascimento do que o RN a termo. Valores de 82mg/dl e 104mg/dl, correspondem às idades de 25-28 semanas e 29-32 semanas de gestação, respectivamente. Aos três meses, são encontrados nestas crianças valores de 60 e 104mg/dl. As concentrações de IgG em prematuros permanecem abaixo daquelas verificadas em crianças nascidas a termo, durante o primeiro ano de vida.

Com um ano de idade a concentração total de IgG é 60% dos valores observados em adultos. As subclasses de IgG3 e IgG1 em crianças alcançam as concentrações dos adultos por

volta dos oito anos e as de IgG2 e IgG4 somente aos 10-12 anos, respectivamente. O aumento lento nos valores de IgG2 correlaciona-se com a produção reduzida de anticorpos para os polissacárides bacterianos, por exemplo, para *H. influenzae.*

A IgA não cruza a placenta e as concentrações no sangue do cordão variam de 0,1 a 5,0mg/dl. Estas concentrações são iguais no RN a termo e no prematuro. Ao nascimento a freqüência de células B IgA1 e IgA2 é equivalente e após exposição antigênica há elevação de B-IgA1. Com um ano de idade a elevação da concentração é de 20% e continua aumentando até a adolescência. Uma elevada concentração de IgA pode ser encontrada em alguns lactentes com infecção congênita, inclusive naqueles infectados por transmissão vertical pelo HIV-1 (Tabela 27.3).

O feto humano é capaz de produzir IgE a partir de 11 semanas, quando esta imunoglobulina é encontrada em tecidos pulmonar e hepático. Com 21 semanas aparece no baço. A IgE encontrada em sangue do cordão umbilical é de origem exclusivamente fetal. Alérgenos podem sensibilizar o feto, porém a síntese de IgE é limitada devido às baixas exposição e sensibilização antigênica durante a gestação.

Produção de Anticorpo Específico no Feto e Recém-nascido

A produção de anticorpo específico pelo feto foi documentada por meio da resposta à imunização materna com toxóide tetânico e diftérico e a várias infecções intra-uterinas. Contudo, nem todos quantificam IgM específico detectável para a infecção congênita. Anticorpos IgA são encontrados em lactentes com infecção congênita por toxoplasmose, sífilis e HIV-1, indicando que a infecção fetal pode levar à mudança de classe de IgM para IgA.

Os recém-nascidos pré-termo, a termo e os lactentes produzem anticorpos em resposta a antígenos protéicos, tais como toxóide diftérico, *pertussis*, tétano e vírus da poliomielite inativado oral e, por isso, podem ser administradas vacinas aos dois, quatro e seis meses de idade.

Entretanto, a resposta para muitos antígenos polissacarídeos está ausente ou reduzida até 18 a 24 meses de idade, como foi demonstrado para a vacinação com polissacárides capsulares do *pneumococo e Haemophilus influenzae* tipo b. Conjugando-se o polissacáride capsular do *H. influenzae* às proteinas carreadoras, converte-se o antígeno timo-independente em timo-dependente, passando a ser imunogênico para lactentes entre dois e seis meses de vida.

O SISTEMA IMUNE ASSOCIADO ÀS MUCOSAS

No sistema imune associado às mucosas (MALT) encontramos células e produtos do sistema inato (macrófagos e células apresentadoras de antígenos), do sistema adaptativo (linfócitos T e B) e um epitélio contendo células M especializadas. As células M ligam-se às macromoléculas e microrganismos e os transportam por um processo não degradativo para as células mononucleares da mucosa.

O MALT e as glândulas de secreção externas são as principais barreiras contra a entrada, no hospedeiro, da maioria dos vírus, bactérias, protozoários e fungos. O MALT está constituído pelo anel de Waldeyer (tonsilas palatinas, lingual e nasofaringeal), tecido linfóide associado aos brônquios (BALT), tecido linfóide associado ao intestino (GALT) e ao trato geniturinário.

O número e o tipo de célula das mucosas e do compartimento sistêmico, bem como seus produtos solúveis, são diferentes e exibem considerável independência funcional. Confirmam esta observação, a comparação das propriedades moleculares da IgA no soro e secreções, as proporções das subclasses IgA1 e IgA2, as formas poliméricas e monoméricas da IgA, as atividades específicas das células e dos anticorpos nos tecidos secretores e na medula óssea.

O nível de proteção contra as doenças do trato respiratório, intestinal e geniturinário, correlaciona-se muito mais com os níveis de anticorpos das secreções externas do que no soro.

Diferente do linfonodo, o MALT não possui cápsula, nem medula e nem ductos linfáticos aferentes. Os antígenos são captados pelo epitélio especializado e transportados para os nódulos e folículos linfóides ao longo da mucosa, onde se encontram as precursoras de plasmócitos secretores de IgA. Estas células migram via linfáticos aferentes para os linfonodos regionais, onde amadurecem. Via linfáticos eferentes entram no ducto torácico e, eventualmente, no sangue venoso. Subseqüentemente, alojam-se na lâmina própria dos tratos respiratório, gastrintestinal, genital e nas glândulas mamária, salivar e lacrimal. Sob a influência de linfocinas produzidas por linfócitos T antígeno-específicos, nestes tecidos ocorre a diferenciação terminal em plasmócitos secretores de IgA.

Dentro do sistema imune integrado da mucosa há preferência regional para os locais definitivos de migração. As células B IgA do linfonodo mesentérico migram para a lâmina própria do intestino delgado, as do linfonodo brônquico migram para o pulmão e as das tonsilas para o trato respiratório superior.

Não se observa sincronismo entre o desenvolvimento da IgA no soro e nas secreções externas. Ao nascimento, não se detecta IgA nas secreções. Após duas a três semanas de vida, traços de IgA são encontrados na lágrima, secreções nasofaríngeas e saliva. A partir do segundo semestre de vida, as concentrações de IgA nas secreções aumentam e níveis semelhantes aos dos adultos são encontrados entre os seis e oito anos de idade.

Este aumento mais acelerado no desenvolvimento da IgA das secreções reflete uma produção local. Aparentemente o componente secretor é um fator limitante no desenvolvimento de IgA secretora. Os lactentes com maior exposição antigênica nas mucosas desenvolvem mais rápido o sistema de IgA secretora. A maior quantidade de IgM nas secreções de RN do que nos indivíduos maduros pode ser um mecanismo compensatório de proteção.

Os anticorpos específicos para antígenos virais, incluindo HIV1, são da subclasse IgA1, a qual é predominante nas secreções dos tratos respiratório e gastrointestinal superior. Anticorpos antipolissacárides e antilipopolissacárides são da subclasse IgA2 e ambas, IgA1 e IgA2, estão em igual proporção no trato intestinal inferior (reto e intestino grosso) e trato genital feminino.

O risco de infecções no RN e lactentes pode ser diminuído pelo aleitamento materno que protege contra as infecções dos tratos gastrointestinal e respiratório. O sistema de defesa do leite humano está constituído de agentes antimicrobianos, antiinflamatórios e imunomoduladores que são adaptados às mucosas, e não estão representados em outros leites usados na alimentação da criança.

Os fatores antimicrobianos incluem IgA secretora, lactoferrina, lisozima, glicoconjugados, oligossacarídios e lipídios gerados pela digestão parcial da gordura do leite. Os agentes antiinflamatórios envolvem alguns dos fatores antimicrobianos, enzimas que degradam mediadores inflamatórios, protetores celulares, fatores de crescimento celulares e antioxidantes. Os imunomoduladores incluem nucleotídeos, citocinas e anticorpos antiidiotipos.

Além dos fatores solúveis, o leite humano contém muitos leucócitos (1×10^6/ml). Cerca de 80% destas células são neutrófilos, 15% macrófagos e 5% a 10% linfócitos. Todos os leucócitos estão ativados. Os neutrófilos e macrófagos possuem elevada expressão de CD11b/CD18 e diminuída de selectina. Os macrófagos têm mobilidade mais rápida que os monócitos. O fenótipo das células T é CD45 RO e apresenta outros marcadores de ativação. Algumas observações sugerem que a imunidade celular para tuberculose e esquistossomose pode ser transferida para o lactente pelo leite materno. É possível que células maternas compensem o lento desenvolvimento do sistema T no lactente.

A descoberta da relação recíproca entre o desenvolvimento pós-natal do sistema imune e os fatores imunológicos produzidos pela glândula mamária, leva-nos a questionar se a evolução destes dois processos está associada.

Tabela 27.4
Desenvolvimento do Sistema Imune Durante a Vida Embrionária e Fetal

Idade Fetal	*Sistema Inato*	*Sistema T*	*Sistema B*
4ª-5ª semana	Macrófagos são vistos no saco vitelino e posteriormente fígado fetal e medula óssea	Células epiteliais do timo	
8ª semana		Expressão de CD2+, CD4+, CD8+ e do TCR	Células pré-B no fígado fetal
10ª semana		Proliferam em resposta à fito-hemaglutinina e concanavalina-A	Expressa IgM na membrana
12ª semana		Separação entre córtex e medula tímica. Surge corpúsculo de Hassal. Resposta específica para antígeno	Células pré-B na medula óssea expressando IgG, IgA,IgD
14ª-15ª semana	Neutrófilos maduros na circulação	Expressam CD3, CD4,CD8. Células T no baço	Células B presentes no sangue e baço
20ª-30ª semana	10% dos leucócitos circulantes são neutrófilos e no final da gestação alcança 50-60%	O número de linfócitos T aumenta gradualmente	Plasmócitos secretam IgM, IgG e IgA

Tabela 27.5
Desenvolvimento do Sistema Imune Durante o Período de Recém-nascido

Sistema Imune Inato

- Baixa capacidade de acelerar a produção de neutrófilos por existir menor fração de precursores de granulócitos.
- Baixa expressão de integrinas e L-selectinas no neutrófilo e conseqüente deficiência da sua adesão ao endotélio, migração e quimiotaxia.
- Atividade fagocítica e microbicida do neutrófilo é normal ou discretamente reduzida.
- Redução do conteúdo dos grânulos específicos no neutrófilo.
- Taxa de geração de O_2^- pelo neutrófilo é similar ao adulto.
- Os monócitos são normais em número, realizam fagocitose e atividade microbicida com a mesma competência do adulto, enquanto a quimiotaxia é reduzida
- Os macrófagos são imaturos para atividade microbicida, fagocitose, apresentação de antígeno e produção de interleucinas.
- Baixa concentração dos fatores quimiotáticos.
- Número de receptores para Fc de IgG e C3b similar ao adulto.
- Atividade das vias clássica e alternativa reduzida em mais de 50% do nível encontrado em adulto (Tabela 27.1).

Sistema Imune Adaptativo

- Função da célula T diminuída, incluindo citotoxicidade e cooperação para diferenciação de B.
- Redução seletiva da produção de citocinas pelas células T contribui para estas deficiências.
- Falta de exposição prévia aos antígenos é a principal diferença em relação ao adulto. Reduzido número de células de memória e elevado de células *naïve*.
- Resposta qualitativa aos antígenos diferente da induzida em adulto.
- Contagem de linfócitos totais e número absoluto de TCD3 maior do que no adulto (Tabela 27.2).
- A IgG cruza a barreira placentária e a sua concentração é similar à da mãe (Tabela 27.3).
- Detecta-se muito pouca IgA.
- IgM não cruza a barreira placentária. Sua concentração é de 20% da observada em adulto.

BIBLIOGRAFIA

1. Abramson JS, Wheeler JG, Quie PG. The Polymorphnuclear Leukocyte System. In Stiehm ER, ed. Immunologic Disorders in Infants & Children. 4th Edition. Philadelphia: WB Saunders Company, pp. 59-199, 1996.
2. Anderson DC, Rothlein R, Marlin SD, Krater SS, Smith CW. Impaired transendothelial migration by neonatal neutrophils: abnormalities of Mac-1 (CD11b/CD18)-dependent adherence reactions. Blood, pp. 76:2613-2621, 1990.
3. Berger M, Frank MM. The serum Complement System. In In Stiehm ER ed. Immunologic Disorders in Infants & Children, 4th Edition. Philadelphia:WB Saunders Company. pp. 133-158, 1996.
4. Biron CA, Byron KS, Sullivan JL. Severe herpesvirus infections in an adolescent without natural killer cells. N Engl J Med, 320:1731-1735, 1989.
5. Braun J and Stiehm ER: The B Lymphocyte System. In Stiehm, ER. ed. Immunologic Disorders in Infants & Children. 4th Edition. Philadelphia: WB Saunders Company, pp. 35-74, 1996.
6. Burchett SK, Corey L, Mohan KM, Westall J, Ashley R, Wilson CB. Diminished interferon-γ and lymphocyte proliferation in neonatal and postpartum primary herpes simplex virus infection. J Infect Dis, 165:813-818, 1992.
7. Centers for Disease Control. Guidelines for the performance of CD4+ T-cell determinations in persons with human immunodeficiency virus infection. MMWR, 41:1-17, 1992.
8. Christensen RD. Hematopoiesis in the fetus and neonate. Pediatric Res, 26:531-535, 1989.
9. Clerici M, DePalma L, Roilides E. Analysis of T helper and antigen-presenting cell functions in cord blood and peripheral blood leukocytes from healthy children of different ages. J Clin Invest, 91:2829-2836, 1993.
10. Croner S, Kjellman NIM, Eriksson B, Roth A. IgE screening in 1701 newborn infants and the development of atopic disease during infancy. Arch Dis Child, 57:364-368,1982.
11. Davis MM, Bjorkman PJ. T-cell antigen receptor genes and T-cell recognition. Nature, 334:395-402, 1988.
12. Denny T, Yogev R, Gelman R, et al. Lymphocyte subsets in healthy children during the first five years of life [published erratum appears in JAMA 1992:267(23)3154]. JAMA, 267(11):1484-1488, 1992.
13. Douglas SD, Yoder MC. The mononuclear phagocyte and dendritic cell systems. In Stiehm, ER. ed. Immunologic disorders in infants and children. Philadelphia: WB Saunders Company, pp 113-132, 1996.
14. Durandy A, Thuillier L, Forveille M, Fischer A. Phenotypic and functional characteristics of human newborns' B lymphocytes. J Immunol, 144: 60-65, 1990.
15. Ehlers S, Smith KA. Differentiation of T cell lymphokine gene expression: The in vitro acquisition of T cell memory. J Exp Med, 173:25-36, 1991.
16. Erkeller-Yuksel FM, Denneys V, Hannet I, Hulstaert F, Hamilton C, Mackinnon H, Stokes LT, Munhyeshol V, Vanlangendonck F, deBruyére M, Bach BA, Lydyard, PM. Age-related changes in human blood lymphocyte subpopulations. J Pediatr, 120:216-222,1992.
17. European Collaborative Study Age-related standards for T lymphocyte subsets based on uninfected children born to human immunodeficiency virus 1-infected women. Pediatr Infect Dis J, 11(12): 1018-1026, 1992.
18. Gelfand EW, Finkel TH. The T-Lymphocyte System. In Stiehm, ER. ed. Immunologic Disorders in Infants & Children. 4th Edition. Philadelphia: WB Saunders Company, pp. 14-34, 1996.
19. Gilhus NE, Matre R, Tonder O. Hassall's corpuscules in the thymus of fetuses, infants, and children: Immunological and histochemical aspects. Thymus, 7:123-135, 1985.
20. Goldblum RM, Hanson L A, Brandtzaeg P: The Mucosal Defense System. In Stiehm, ER. ed. Immunologic Disorders in Infants & Children. 4th Edition. Philadelphia: WB Saunders Company. pp. 159-199, 1996.
21. Goldman AS, Cheda S, Garofalo R. Evolution of immunologic functions of the mammary gland and the postnatal development of immunity. Pediatric Res 43:155-162, 1998.
22. Harrison CJ, Waner JL. Natural Killer cell activity in infants and children excreting cytomegalovirus. J Infect Dis, 151:301-307, 1985.

23. Haynes BF, Martin ME, Kay HH, Kurtzberg J. Early events in human T cells ontogeny. Phenotypic characterization and immunohistologic localization of T cell precursors in early human fetal tissues. J Exp Med, 168:1061-1080,1988.
24. Hunt DWC, Huppertz HI, Jiang HJ. Studies of human cord blood dendritic cells: Evidence for functional immaturity. Blood, 84:4333-4343, 1994.
25. Klein RB, Fischer TJ, Gard SE, Biberstein M, Rich K C, Stiehm ER. Decreased mononuclear and polymorphonuclear chemotaxis in humans newborns, infants, and young children. Pediatrics, 60:467-472,1977.
26. Lawton AR and Cooper MD. Ontogeny of immunity. In Stiehm, ER. ed. Immunologic Disorders in Infants & Children. 4th Edition. Philadelphia: WB Saunders Company, 1-13, 1996.
27. Lewis DB, Wilson CB. Developmental imunology and role of host defenses in neonatal susceptibility to infection. In: Remington JS, Klein JO. Infectous diseases of the fetus ande newborn, 4th ed., Philadelphia, cub Saunders, 1994.
28. Lopez N, Mazon SB, Vilela MMS, Silva CM and Ribeiro JD. Genetic and environmental influences on atopic immune response in early life. Invest Allergol Clin Immunol, 9(6):392-398, 1999.
29. McKinney RE Jr, Wilfert CM. Lymphocyte subsets in children younger than 2 years old: Normal values in a population at risk for human immunodeficiency virus infection and diagnostic and prognostic application to infected children. Pediatric Infect Dis J, 11(8):639-644, 1992.
30. MossmannTR, Coffman RL. Th1 and Th2 cells: Different patterns of lymphokine secretion lead to different functional properties. Annu Rev Immunol, 7:145-173, 1989.
31. Naspitz CK, Solé D, Carneiro-Sampaio MMS, Gonzalez CH. Níveis séricos de IgG, IgM e IgA de crianças brasileira normais. J Pediat 62:121-126, 1982.
32. Pahwa SG, Pahwa R, Grimes E, Smithwick E. Cellular and humoral components of monocytes and neutrophil chemotaxis in cord blood. Pediatr Res, 11:677-680,1977.
33. Phillips JH, Hori T, Nagler A, Bhat N, Spits H, Lanier LL. Ontogeny of human natural killer (NK) cells; Fetal NK cells mediate cytolytic function and express cytoplasmatic CD3ε,δ proteins. J Exp Med, 175:1055-1066, 1992.
34. Pirenne H, Aujard Y, Eijaafari A, et al. Comparison of T cell functional changes during childhood with the ontogeny of CDw29 and CD45RA expression on CD4+ T cells. Pediatr Res, 32:81-86, 1992.
35. Sanders ME, Makgoba MW, Sharrow SO, et al. Human memory T lymphocytes express increased levels of three cell adhesion molecules (LFA-3, CD2, and LFA-1) and three other molecules (UCHLI, CDw29, and Pgp-1) and have enhanced IFN-γ production. J Immunol, 140:1401-1407, 1988.
36. Schibler KR, Liechty KW, White WL, Rothstein G, Christensen RD. Defective production of interleukin-6 by monocytes: A possible mechanism underlying several host defense deficiencies of neonates. Pediatr Res, 31:18-21, 1991.
37. Smith PD, Janoff EN, Mosteller-Barnum M, et al. Isolation and purification of CD14-negative mucosal macrophage from normal human small intestine. J. Immunol. Methods, 202:1-11,1997.
38. Solé D, Zaha MM, Lesser PG, Naspitz CK. Níveis de IgA na saliva de indivíduos normais e atópicos determinados por anticorpos anti-IgA secretória e anti-IgA sérica. Rev Bras Al Imunopatol 10:120-125,1987.
39. Splawski JB, Lipsky PE.Cytokine regulation of immunoglobulin secretion by neonatal lymphocytes. J Clin Invest, 88:967-977, 1991.
40. Waecker NJ Jr, Ascher DP, Robb ML, et al. Age-adjusted CD4 lymphocyte parameters in healthy children at risk for infection with the human immunodeficiency virus. The military Pediatric HIV consortium. Clin Infect Disease, 17 (1):123-125, 1993.
41. Wilson CB, Lewis DB and Peix LA. The physiologic immunodeficiency of immaturity. In: Stiehm ER, ed. Immunologic Disorders in Infants & Children. 4th Edition. Philadelphia: WB Saunders Company, 253-295, 1996.
42. Wilson M, Rosen FS, Reinherz EL. Ontogeny of human T and B lymphocytes during stressed and normal gestation: Phenotypic analysis of umbilical cord lymphocytes from term and preterm infants. Clin Immunol Immunopathol, 37:1-12, 1985.

CAPÍTULO 28

Mecanismos de Auto-imunidade

Ivan Fiore de Carvalho
Virginia Paes Leme Ferriani
Paulo Louzada Jr.

INTRODUÇÃO HISTÓRICA

No começo do século, Paul Ehrlich ficou tão impressionado com o insucesso das tentativas de imunizar animais experimentais com os seus próprios constituintes que cunhou o conceito do *horror autotoxicus* (incapacidade do organismo para autodestruição imunológica), criando um axioma biológico de ampla aceitação. Uma época em que o fenômeno imunológico era considerado apenas no conjunto dos mecanismos defensivos — o reconhecimento e morte do invasor estranho — como no caso do controle de infecções. Assim sendo, o constituinte do próprio organismo que eventualmente fosse alvo da resposta imune seria destruído. Esta conotação conferia, teleologicamente, uma intangibilidade ao postulado de Ehrlich. Não é de se estranhar, portanto, a relutância nos meios médicos em discutir esta doutrina apesar de algumas evidências que apontavam situações de auto-sensibilização. Todavia, a partir de 1945, com os experimentos de Cavalti (indução de nefrite por auto-imunização com extrato de rim e estreptococo morto) e Kabat (produção de encefalite experimental por tratamento com tecido cerebral homólogo e heterólogo associado a adjuvantes), a idéia da patogenicidade de auto-anticorpos ganhou corpo.

Em 1949, Burnet e Fenner lançaram a hipótese do reconhecimento imunológico do "próprio" e "não-próprio" desenvolver-se na vida fetal e, desde então, o tema da auto-imunidade passou a ser alvo de interesse crescente nos laboratórios de investigação clínica e imunológica. Foi essencial para a compreensão conceitual de auto-imunidade a contribuição pioneira de Medawar e cols., em 1953, sobre a tolerância a células estranhas adquirida ativamente por exposição durante a fase embrionária ou precocemente no neonato. Coube novamente a Burnet, em um texto hoje clássico* da medicina deste século, definir a doença auto-imune como *uma condição na qual dano estrutural ou funcional é produzido pela ação de células imunologicamente competentes ou anticorpos contra componentes normais do organismo.* Obviamente, a natureza intrínseca desta anormalidade insere-se no contexto do fenômeno da tolerância imunológica: ruptura do poder discriminatório das células imunologicamente competentes em distinguir antígenos originados do próprio corpo (próprio) daqueles de materiais estranhos (não-próprios) na montagem da resposta imune. Assim, seria o rompimento da tolerância o

*Ian R. Mackay e F. Macfarlane Burnet. em: *Autoimune Diseases. Pathogenesis, Chemistry and Therapy*. p. 16, second printing. Charles C. Thomas. Publisher, 1964.

evento essencial de um processo que conduz ao estabelecimento do estado de auto-agressão por ativação de células T e B potencialmente auto-reativas, mas até então quiescentes.

MECANISMOS RELACIONADOS À AUTO-REATIVIDADE PATOLÓGICA

FATORES GENÉTICOS

Em indivíduos normais não acontece uma resposta imunológica persistente aos seus antígenos próprios a ponto de constituir uma manifestação patogênica. A existência de uma reação auto-imune, por exemplo — formação de anticorpos antimiosina — em pacientes após infarto do miocárdio não é patogênica, ao contrário do que ocorre com a produção de anti-DNA nativo no lúpus eritematoso sistêmico. Como regra ao que é normal, "fenômenos auto-imunes" são muito mais comuns do que "doenças auto-imunes". Na maioria das doenças auto-imunes, foi demonstrada uma incidência familiar. Particularmente, as investigações em gêmeos evidenciaram a participação de genes de suscetibilidade para auto-imunidade. Foi a investigação da incidência em gêmeos idênticos e não idênticos de doenças como a artrite reumatóide, diabetes *mellitus* dependente de insulina e esclerose múltipla, entre outras, mostrando a alta concordância limitada aos monozigóticos, que indicou a maior importância dos fatores genéticos, mas sem afastar totalmente os ambientais.

Neste item, não pode deixar de ser comentada a controvérsia relacionada ao dimorfismo sexual observado nas respostas imunes: estas são mais intensas no sexo feminino e aqui estaria a explicação para a maior incidência de doenças auto-imunes, de uma maneira geral, entre as mulheres. Aparentemente, a questão não é tão simples assim, pois verificou-se que a incidência de artrite reumatóide em mulheres eleva-se continuamente até a sétima década da vida, evidenciando uma falta de correlação com os períodos de maior concentração de hormônios sexuais circulantes no sexo feminino. Do mesmo modo, nos casos de polimorfismos de genes de imunoglobulina e variações genéticas do órgão alvo, o mecanismo auto-imune ainda é pouco conhecido. Provavelmente, a formação do auto-anticorpo *fator nefrítico* (contra a C3 convertase C3bBb da via alternativa) na glomerulonefrite mesangiocapilar constitui um exemplo de variação genética de auto-antígeno, associado ao alelo C3F de C3.

Como já foi assinalado uma resposta auto-imune anormal pressupõe uma perda da tolerância imunológica provavelmente acontecida durante o desenvolvimento de células T. Células T e B com afinidade a antígenos próprios, presentes na população normal de linfócitos persistem como ameaça potencial. Processos de restrição à formação de células T auto-reativas ocorrem no timo por seleção negativa destas células (redundando em apoptose) e indução de tolerância na periferia (por intermédio da supressão clonal ou indução de anergia, ou ainda, por ausência de resposta). Ora, vale lembrar no contexto das variações genéticas, o papel crucial das células T no ramo aferente da resposta imune (e também auto-imune), envolvendo receptores, a molécula MHC (complexo principal de histocompatibilidade: grupo de genes que codificam as moléculas MHC) e os antígenos (e auto-antígenos) associados. Entretanto, é de longe reconhecida a maior importância da molécula MHC*. Esta exerce função crítica na interação entre as células apresentadoras de antígeno (APC) e células T. Como proteínas ligadoras de peptídeos formam o epítopo que engrena o receptor de célula T, o que condiz com a suposição de que toda resposta auto-imune deve envolver as células T. Portanto, não é surpreendente que o MHC seja o lócus gênico mais polimórfico da espécie, compreendendo-se a sua função na imunidade protetora contra agentes infecciosos.

Assim, a associação mais sólida entre genes para suscetibilidade a doenças auto-imunes é no genótipo MHC com determinadas especificidades HLA (antígeno de leucócito humano).

---

*MHC ou CPH — Complexo principal de histocompatibilidade.

Na maioria dos casos, a suscetibilidade está ligada principalmente a alelos de classe II do MHC (alelos que sintetizam moléculas que apresentam peptídeos degradados em vesículas celulares a células T $CD4^+$) e, em alguns casos, a alelos de classe I (alelos que sintetizam moléculas que apresentam peptídeos gerados no citosol a células T $CD8^+$).

A correlação entre a suscetibilidade e a doença pode estar associada a alterações na seqüência de aminoácidos na molécula classe II do MHC. Por ex.: no genótipo DQß1, a posição 57 é ocupada pelo ácido aspártico, mas em caucasóides portadores de diabetes *mellitus* dependente de insulina o ácido aspártico é substituído por valina, serina ou alanina, o que afeta a estabilidade da molécula DQ. O genótipo MHC DQß1 é estreitamente ligado a DR3, DR4, e estudos populacionais mostram que diabetes é mais freqüente em pessoas que expressam HLA-DR3 ou DR4 mas, muito mais ainda, quando DR3 e DR4 são expressos concomitantemente. A influência de genes HLA em doenças reumáticas tem sido intensamente investigada. A relação entre alelos HLA e artrite reumatóide (AR) clássica foi avaliada extensivamente e evidenciou fortes associações da doença com HLA-DR4 e DR-1 (Tabela 28.1). Por outro lado, não deixa de ser intrigante a observação de que nos casos de AR, sem a presença de fator reumatóide (FR) circulante, as freqüências de DR4 e DR1 não estão aumentadas. Em adição, foi notado que o aparecimento precoce de anticorpos contra colágeno tipo II em genótipos HLA-DR4 ou DR-1 prenuncia uma evolução rapidamente progressiva da artrite reumatóide. Tais relatos direcionam a questão da associação doença *versus* fenótipo HLA não só em termos da freqüência como também, e possivelmente mais importante, em termos de função dos alelos envolvidos. Seja como for, a associação com HLA constitui a base de que a doença associada deve ser auto-imune.

Outras famílias de genes podem estar relacionadas com a suscetibilidade a doenças auto-imunes, como, por exemplo, a deficiência de componentes iniciais do sistema complemento herdada homozigoticamente; a deficiência de C1 ou de C4 está relacionada ao desenvolvimento de lúpus eritematoso sistêmico (LES). A deficiência heterozigótica do inibidor de C1 (com conseqüente redução de C2 e C4 por aumento do consumo) está relacionada com doenças auto-imunes por imunocomplexos. A deficiência homozigótica de C4A implica um risco relativo de 15% a 20% e está presente em 13% a 15% dos pacientes com LES. Em contraste, 35% a 60% dos pacientes carregam este alelo heterozigoticamente com risco relativo de desenvolver a doença significativamente menor. O mecanismo da associação causal entre deficiências genéticas do complemento e LES fundamenta-se na necessidade da atividade íntegra do complemento para processamento e remoção hepática de imunocomplexos patogênicos e, assim, evitar o contato destes com a parede vascular onde, por deposição, provocariam reação inflamatória.

Como remate, deve ser registrado que a utilização de modelos murinos de auto-imunidade sistêmica vem permitindo uma dissecação genética do LES. As evidências apontam para três estágios de interação de genes para suscetibilidade na patogênese da doença: inicialmente a perda de tolerância a antígenos nucleares (resposta humoral pouco ou nada patogênica na ausência dos demais genes de suscetibilidade); segue-se outro estágio com a intervenção de outros genes que causam uma resposta imune generalizada e exagerada (mas ainda sem expressão fenotípica auto-imune em genomas resistentes ao LES) e, finalmente, a participação de genes que potenciam a lesão em órgãos-alvos (nefrite, artrite, vasculite, alterações neurológicas). Por sua vez, a análise genética em humanos detectou ligação da suscetibilidade ao LES com as regiões 1q23 e 1q41-q44 do cromossoma 1, o que constitui uma evidência relevante pois receptores Fc para IgG (já previamente relacionados com a suscetibilidade ao LES) são codificados na região 1q21-q23. Ao que tudo indica, a região 1q21-q44 constitui a sede de um agrupamento de genes de suscetibilidade a doenças auto-imunes.

Liberação de Antígenos Seqüestrados

Alguns locais do organismo, por exemplo: olhos, cérebro, testículos, útero (aqui considerado no contexto de albergar o feto) foram chamados de *sítios imunologicamente privilegiados* porque tecidos podem ser enxertados neles sem provocar reação de rejeição. Acreditava-se que

Tabela 28.1
Doenças Humanas com Patogênese Auto-imune Definida: Associações entre o Sexo, Tipo de Antígeno e HLA

Doenças	*Associações HLA*	*Risco Relativo*	*Relação Mulher/Homem*	*Antígenos Associados*
Artrite Reumatóide	Epitopo compartilhado DR1,DR4, DR10, DR14.2	2-6	4:1	Fc de IgG humana
Artrite Reumatóide Juvenil Formas:				
a) Oligoarticular	DR5; DR8	2-4	4-7,5:1	Fc de IgG humana
b) Poliarticular FR+	DR4, DR1	2-4	4:1	
c) Sistêmica	DR4	2-4	1,5:1	
Dermatite herpetiforme	DR3	17	1:1	Desconhecido
Diabetes *mellitus* tipo-I	DR3; DR4	2-7	1:1	Descarboxilase glutâmica: receptor da insulina
Doença Celíaca	DR3; DR7	8-12	1:1	Alfa-gliadina
Doenças de Graves	DR3	4-7	7:1	Receptor do TSH
Doença de Hashimoto	DR3; DR5	2-3	9:1	Tiroglobulina
Esclerose Múltipla	DR2	2-5	2:1	Desconhecido
Esclerose Sistêmica	DR5	2	3-7:1	DNA topoisomerase; RNA polimerase
Espondilite Anquilosante	B27	80	1:5	*Klebsiella*
Febre Reumática	DR2; DR4 DR7; DR53*	2-4	1:1	*Streptococos* ß-hemolítico do grupo A
Lúpus Eritematoso Sistêmico	DR3	2-5	6-10:1	DNA dupla hélice
Miastenia *gravis*	DR3	2-3	1:1	Receptor da acetilcolina
Pênfigo vulgar	DR4	15	1:1	Complexo antigênico PeV
Síndrome da Antifosfolípide Primária	DQ7; DQ8	2-4	5:1	Fosfolipídios
Síndrome de *Goodpasture*	DR2	14	1:2	Colágeno da membrana basal
Síndrome de Reiter	B27	40	1:1	*Yersinia*, *Salmonella*, *Shigella*, *Chlamydia*

* *População brasileira.*

os antígenos destes locais não estariam presentes na circulação e, como inacessíveis ao sistema imune, não poderiam induzir resposta. Posteriormente, foi verificado que estes antígenos podem circular e interagir com células T mas sem provocar resposta auto-agressiva, possivelmente por influência da produção local da citocina TGF-ß (associada à resposta do tipo T_H2). Entretanto e curiosamente, são os antígenos seqüestrados nos sítios imunologicamente privilegiados que constituem alvo de reação auto-imune conseqüente à ativação em outros locais, determinando uma patogenicidade local em vez de generalizada. É o que ocorre na inflamação da íris e corpo ciliar induzida por lesão do cristalino com difusão de material desta estrutura no humor aquoso. Do mesmo modo, na oftalmia simpática onde, por trauma do globo ocular, pode se associar uma resposta auto-imune a proteínas do órgão atingindo também o globo

ocular contralateral. Neste quadro, inserem-se as propostas de modificações estruturais de antígenos próprios conseqüentes a trauma, lesões inflamatórias, isquemia e infecções *per se* ou por alterações no processamento de antígenos pelas APCs resultando no aparecimento de novos determinantes antigênicos com a propriedade de estimular linfócitos.

Vale lembrar a existência no organismo de células T (ditas estarem em estado de *ignorância imunológica*) capazes de reconhecer poucas moléculas próprias (*antígenos crípticos*), porém sem induzir tolerância ou serem ativadas. Existe a suspeita que, no caso da síndrome de Goodpasture o auto-antígeno responsável pelo início do processo auto-imune é um epitopo críptico localizado na cadeia $\alpha 3$ do colágeno tipo IV. Presume-se que muitos dos processos auto-imunes estariam relacionados com a ativação deste tipo de células e, no caso daquelas específicas para reconhecimento de antígenos seqüestrados, a tendência seria de permanecer no estado de ignorância imunológica, isto é, sem "reconhecer" seus antígenos afins.

Mimetismo Molecular

A hipótese do mimetismo molecular como modelo de imunopatogênese está vinculada a um conceito de similaridade, entre micróbio (ou outras substâncias exógenas) e organismo, definido em nível molecular. Assim, anticorpos ou células T geradas por resposta imune adaptativa dirigida contra microrganismo infeccioso podem resultar em agressão auto-imune por reatividade antigênica cruzada entre o hospedeiro e antígenos microbianos. O exemplo clássico de doença enquadrada nesta categoria é a febre reumática aguda (FRA) onde são encontrados auto-anticorpos a antígenos da valva cardíaca e a antígenos citoplasmáticos de neurônios dos núcleos subtalâmicos ou caudato (no caso da coréia de Sydenham). Verificou-se que hidratos de carbono componentes da membrana de estreptococo do grupo A mostram reação cruzada com antígenos da valva cardíaca e, assim, a infecção elude a autotolerância ao antígeno do coração. Entre outras evidências, o peptídeo SM5 (da proteína M do estreptococo) que contém o resíduo 164-197 compartilha epitopos antigênicos com uma proteína de 40KD presente nas membranas sarcolemais cardíacas. Admite-se que este mimetismo biológico constitui possivelmente a força que dirige a persistência do auto-anticorpo em circulação, associada à substituição do estreptococo (eliminado pela terapêutica) por glicoproteínas valvares. Embora não se discuta mais a participação do estreptococo do grupo A como agente causal da FRA, a presumível relação com auto-imunidade ainda não é compreendida em toda sua extensão. Seja como for, a FRA não se desenvolve sem uma intensa resposta imune humoral e celular ao estreptococo e a incontestável demonstração de anticorpo e complemento ligado no miocárdio de pacientes com cardite consolida a importância da presença de anticorpos reativos ao coração na imunopatogênese da doença.

Neste contexto, deve ser lembrada a questão da artrite reumatóide onde suspeita-se da participação do vírus Epstein-Barr (VEB) na sua etiopatogenia. O VEB é um ativador policlonal de linfócitos B, capaz de estimular a produção de auto-anticorpos, incluindo o fator reumatóide que está presente em 75-80% dos pacientes com AR. Na maioria dos pacientes com AR encontram-se anticorpos contra antígenos nucleares de células infectadas pelo vírus, ao passo que linfócitos B infectados pelo VEB são encontrados no sangue periférico mas não no tecido sinovial. Mais recentemente, mostrou-se que algumas proteínas do VEB compartilham cinco aminoácidos (LLEQK) presentes na molécula HLA-DRB1*01, *04, *10 e *1402 (*epítopo compartilhado*), levantando a possibilidade de mimetismo molecular como mecanismo patogênico. Esse mimetismo poderia explicar a resposta proliferativa de linfócitos T periféricos de pacientes com AR contra linfócitos do seu próprio líquido sinovial. Nesse caso, pacientes portadores dos alelos HLA de classe II (DR1, DR4, DR10 e DR14.2, associados à AR) poderiam ter uma resposta imune alterada contra o vírus, devido à perda da tolerância aos antígenos próprios que apresentam epitopos compartilhados com o EBV.

Historicamente, o mecanismo de mimetismo molecular já era suspeitado nos casos de doenças auto-imunes relacionadas com infecções. Na artrite reativa e, particularmente, na síndrome de Reiter (doenças associadas à presença de HLA-B27), a infecção bacteriana antecede a manifestação articular inflamatória. Significativamente, além da demonstração sorológica bastante específica da reação cruzada entre B27 e certas cepas de *Klebsiella* obtida com anticorpo monoclonal, também conseguiu-se evidência de homologia, em nível molecular, confirmando similaridade antigênica entre *Klebsiella pneumoniae* e HLA-B27: um resíduo de seis aminoácidos consecutivos é compartilhado entre a nitrogenase de *Klebsiella* e o domínio hipervariável de B27. Configura-se assim, uma situação em que a resposta ao microrganismo invasor pode dar origem a auto-anticorpos lesivos às células que carregam o alelo MHC. Entretanto, ainda se discute a responsabilidade de anticorpos contra B27 como causa das manifestações da doença. Situação semelhante ocorre na doença de Lyme, provocada pela infecção por *Borrelia burgdorferi,* onde parte dos pacientes, apesar da terapia com antibióticos, desenvolve uma artrite crônica. Neste caso, existe homologia seqüencial entre peptídio da proteína OspA (proteína A da superfície externa) do espiroqueta e LFA-1 (antígeno 1 associado a função linfocitária; é uma das *integrinas* leucocitárias) proposto como auto-antígeno. Aparentemente, a infecção prévia por *B. burgdorferi* em indivíduos HLA-DR2, DR4 é necessária para o estabelecimento de resposta auto-imune ao LFA-1. Todavia, novamente, deve-se encarar *cum grano salis* as implicações decorrentes de tais achados. É possível que a existência de reações cruzadas entre antígenos próprios e microrganismos seja muito mais freqüente do que imaginado e isto vem sendo comprovado por intermédio de levantamento comparativo de banco de dados de seqüências primárias de proteínas microbianas e humanas. Obviamente, a homologia seqüencial não significa necessariamente reatividade antigênica cruzada nas condições *in vivo*. Expressivamente, existem similaridades antigênicas entre a glicoproteína C do vírus herpes símplex e o receptor CR1 do sistema complemento humano mas não há evidências de auto-imunidade relacionada a esta ocorrência.

Auto-imunidade Induzida por Drogas

Aqui são considerados apenas os casos em que o uso da droga provoca processos auto-reativos. Em geral são condições de *haptenização* onde as drogas funcionam como haptenos de peso molecular baixo. A procainamida e a hidralazina reconhecidamente estão associadas à indução de síndromes semelhantes ao LES com produção de auto-anticorpos dirigidos principalmente a histonas e DNA de fita simples. Na metabolização destas drogas há um passo de acetilação, tendo sido verificado que a doença ocorre com maior freqüência nos acetiladores *lentos*, coerentemente com a suspeita de que é a droga nativa, e não seus metabólitos acetilados, a responsável pela indução da doença. De maneira similar, a difenilidantoína induz a um quadro clínico parecido com o do LES idiopático e, experimentalmente, em modelo animal com roedores, demonstrou-se reatividade de células T à droga. Diversos exemplos de auto-imunidade relacionada a drogas e agentes químicos são apontados para a penicilamina, metais (mercúrio, sais de ouro), acetanilida, resinas, halotano e outros. Possivelmente, vários mecanismos estariam implicados: moléculas quimicamente reativas, agindo como haptenos, podem ligar-se a componentes próprios (incluindo DNA) criando determinantes antigênicos novos. Outros mecanismos aventados na indução de doenças por drogas foram o estabelecimento de um estado de deficiência de C4 por inativação nucleofílica deste componente do complemento e a alteração da reatividade de células T conseqüente à inibição da metilação de DNA.

Historicamente, já foi proposta a hipótese de falha na função regulatória normal de células T no processo de indução de auto-reatividade (como foi demonstrado ocorrer na condição da doença crônica da reação enxerto-*versus*-hospedeiro). Admite-se que células T, como tolerantes a antígenos próprios, não devem providenciar auxílio a células B auto-reativas, mas esta condição pode ser suplantada pela ativação de células T por infecção viral, adjuvantes inespecíficos, exposição a drogas, o que chegou a ser denominado auxílio *ilícito* da célula T.

Proliferação Autônoma de Células B

Fatores reumatóides constituem um grupo de auto-anticorpos dirigidos contra determinantes antigênicos da região Fc da imunoglobulina G. São encontrados no sangue de pacientes com doenças auto-imunes, doenças infecciosas, distúrbios linfoproliferativos de células B, hiperglobulinemia e de idosos. Na crioglobulinemia mista essencial é produzida uma IgM com atividade de FR; outro exemplo é a formação de auto-anticorpos na leucemia linfocítica crônica de células B.

Na artrite reumatóide, a ocorrência de FR em títulos altos está associada a um prognóstico pior da doença e ocorrência de manifestações extra-articulares. Células B que expressam FR funcionam como células apresentadoras de antígeno eficientes e esta pode ser a explicação para o mecanismo da inflamação articular dependente de célula T. A auto-sensibilização destas, por componentes próprios provenientes de lesões de estruturas articulares (colágeno, proteoglicanas), é facilitada por linfócitos B que expressam FR.

Ativação Policlonal de Células B

O conceito de ativação policlonal refere-se à proliferação e diferenciação de células B induzidas por concentração elevada de antígenos TI-1 (timo-independentes) que são dotados de atividade intrínseca de ativação, independentemente das especificidades antigênicas. Apesar das evidências experimentais da indução de auto-imunidade, a importância deste mecanismo na patogênese de processos auto-agressivos ainda não está totalmente esclarecida.

A penicilamina é dotada também da propriedade de induzir ativação policlonal e provocar a formação de auto-anticorpos em pacientes que a utilizam como tratamento para outras doenças. Similarmente, o vírus Epstein-Barr é ativador policlonal de células B e, possivelmente, a produção de uma série de auto-anticorpos (antiplaquetas, antieritrócitos e antinucleares) observada, às vezes, na mononucleose infecciosa, esteja relacionada a este mecanismo. Vale lembrar que o vírus EB estimula a síntese de FR tanto em linfócitos de pacientes com AR como em linfócitos de pessoas saudáveis. Nesta mesma linha, foi observado que anticorpos monoclonais anti-DNA produzido por células B tonsilares normais apresentavam características idiotípicas e de especificidade estritamente semelhantes à de anticorpos monoclonais produzidas por pacientes com lúpus eritematoso. Por outro lado, na trombocitopenia associada à infecção pelo vírus HIV, os anticorpos são diferentes daqueles encontrados na plaquetopenia auto-imune idiopática. Seja como for, fica demonstrado que linfócitos tanto de indivíduos hígidos como de pacientes têm a capacidade de produzir auto-anticorpos de diversas especificidades antigênicas.

Auto-imunidade e Infecções

Há muito tempo existe uma forte suspeita que infecções podem explicar o desenvolvimento de auto-imunidade em indivíduos geneticamente suscetíveis. Vale lembrar que a resposta auto-imune pode ser afetada por outras moléculas que, *per se,* não desencadeiam uma resposta específica. É o caso dos assim denominados adjuvantes, importantes na indução de auto-imunidade em modelos experimentais. Na encefalomielite alérgica experimental (EAE), o uso do adjuvante de Freund completo (que contém *Mycobacterium tuberculosis* mortos, óleo mineral e agente emulsionante) é crítico. A imunização com o antígeno (medula espinhal ou mielina) sem a micobactéria no adjuvante não produz a doença e torna o animal refratário a tentativas posteriores de sensibilização. A sugestão de que o adjuvante desvia a resposta supressora para células T reativas permanece não corroborada; admite-se que componentes do agente infeccioso induzem atividade coestimulatória em células APC que expressam níveis baixos de peptídeos da proteína básica mielina e, assim, ativam as células T auto-reativas.

Infecções podem lesar barreiras tissulares e células provocando a liberação de antígenos próprios seqüestrados e a ativação de células não tolerizadas, como já discutido. Agentes infecciosos, capazes de induzir respostas de células T ou B que reagem cruzadamente com antígenos próprios, provocam, por intermédio do mecanismo de mimetismo molecular, reações auto-agressivas, conforme comentado no caso da FRA (Febre Reumática Aguda).

Outro mecanismo associado à quebra de tolerância provocada por infecções diz respeito aos *superantígenos*. Estes constituem um grupo de toxinas bacterianas detentoras da propriedade de ligarem-se seletivamente na superfície da molécula MHC classe II (não na fenda) e na região Vß do receptor de células T sem serem processadas previamente, independentemente da especificidade antigênica do receptor e do peptídeo unido na molécula MHC. Não sendo MHC-restritas, sobrepujam a necessidade para reconhecimento específico de célula T dos complexos MHC-peptídeo e ao promover interações de células T — células B, com formação de anticorpos, superam a anergia clonal na indução de um processo auto-imune. Operacionalmente, os efeitos são deletérios; em vez de aparelhar-se a resposta imune-adaptativa, esta é suprimida, e, por estimulação de um grande número de células T CD4+, gera-se patogenicidade sistêmica relacionada à produção de citocinas tóxicas. Na espécie humana foi relatado este tipo de mecanismo na etiologia do diabetes melito dependente de insulina, mas este achado ainda aguarda confirmação na literatura pertinente.

Falhas nos Mecanismos de Regulação

Existem evidências de que defeitos na supressão podem ocorrer em doenças auto-imunes embora mecanismos diferentes aventados para explicar a indução de uma resposta imunológica anormal sejam ainda inconclusivos. Assim, a diabetes imunomediada tipo 1 (IMD) é a conseqüência da perda de células ß secretoras de insulina por processo auto-agressivo resultante da interação de fatores genéticos e ambientais. Admite-se que o evento inicial indutivo da doença reside na apresentação de auto-antígenos da célula ß [descarboxilase glutâmica (GAD 65), antígenos IA-2 e IA-2 ß] por células APCs (células dendríticas, ou macrófagos, ou ainda células B) a células *virgens* (*naïve*) T_HO em associação com moléculas MHC classe II e outras coestimuladoras. A secreção de interleucina IL-12 por parte das APCs induz a diferenciação de T_HO para T_H1 (células T $CD4^+$ inflamatórias), que, por sua vez, liberam IL-2 e interferon-γ (IFN-γ). Interferon-γ estimula a produção de substâncias tóxicas para as células pancreáticas ß, como superóxidos, fator de necrose tumoral (TNF), perforina e granzimas por parte de outros macrófagos quiescentes ou células T $CD8^+$ citotóxicas específicas. O processo culmina com apoptose das células ß por mecanismo mediado por Fas (proteína da superfície celular membro da família TNF). A destruição continuada das células ß inicia a doença. Supõe-se que as células dendríticas desempenham papel significativo como APCs na doença, pois estão presentes na evolução da insulite. É necessário ressaltar a influência das citocinas na evolução da doença: tornam as células ß suscetíveis à destruição, seja diretamente por efeito citotóxico, ou por infiltração das células T nas ilhotas, ou ainda, por indução de receptores Fas nas superfícies celulares. A participação de células T *natural killer* (NK) tem sido objeto de investigação como célula imunorregulatória por causa da sua propriedade de produzir grandes quantidades de citocinas e alguns relatos já documentaram deficiências nestas células na IMD humana.

Em consonância com a sazonalidade preferencial do acometimento inicial da IMD, também o mecanismo do mimetismo molecular associado às infecções tem sido considerado na patogênese da doença. A homologia seqüencial entre a região do GAD65 (aminoácidos 250-273) e a proteína P2-C do vírus Coxsackie B é notável mas a reatividade cruzada não tem sido encontrada consistentemente nas investigações com células T ou anticorpos de pacientes diabéticos. Entretanto, deve ser registrado que não é fácil caracterizar uma relação de casualidade confiável entre agentes infecciosos e uma doença auto-imune. A infecção pode estar oculta, ou mesmo já resolvida, antes das manifestações clínicas de auto-reatividade serem detectadas.

Por outro lado, o epítopo abarcando aminoácidos 805-820 do auto-antígeno tirosina-fosfatase IA-2 apresenta 56% de identidade e 100% de similaridade sobre uma seqüência de nove aminoácidos na principal proteína imunogênica de rotavírus humanos. Mais ainda, outros peptídios epítopos IA-2 mostram similaridade com seqüências virais de herpes vírus, rinovírus, hantavírus e flavivírus, além de proteínas de alimentos: leite, trigo e feijão. Uma apreciação perfunctória poderia atribuir a estes achados a causa ou agravamento da auto-imunidade de células ß mas, novamente, este leque de reatividades cruzadas na patogênese da IMD deve ser analisado com cautela. Entre outros argumentos, não pode ser subestimada a possibilidade da lesão inflamatória originar antígenos próprios alterados com o aparecimento de neoepítopos e, subseqüentemente, produção de auto-anticorpos e resposta de células T auto-reativas. Em outras palavras, a resposta humoral e celular seria conseqüência e não a causa da lesão tissular.

Alternativamente, a lesão inflamatória e a necrose celular poderiam promover o desenvolvimento de células T auto-reativas por exposição de epitopos até então *crípticos*. Há portanto, a possibilidade dos mecanismos registrados anteriormente conduzirem, com o tempo, a uma resposta de células T expandidas em um processo conhecido como *difusão de epítopo*. Conceitualmente, este processo representa um modelo de auto-imunidade dinâmico elaborado a partir de resultados obtidos com a encefalomielite alérgica experimental (EAE) em roedores. Esta doença é provocada pela imunização do animal com proteínas do sistema nervoso central (SNC) como a proteína básica mielina (MBP) ou a proteína proteolipídio (PLP). Foi observado em camundongo que a resposta ao MBP era inicialmente restrita ao peptídeo Ac1-11 mas, posteriormente, na evolução, foi detectada reatividade de células T a outros epítopos: MBP 35-47, 81-100 e 121-140. Ainda mais intrigante, nos animais imunizados primariamente apenas com o peptídeo Ac1-11 a resposta também se espalhava envolvendo os três epítopos, inferindo-se que células T *virgens* foram ativadas por peptídeos derivados de MBP endógena. Nesta linha de idéias, acreditou-se que citocinas produzidas na primeira “onda” de células T específicas para o Ac1-11 intensificaram a apresentação de auto-antígeno no SNC, resultando na ativação da próxima onda de células T ao reconhecer epítopos MBP, anteriormente crípticos. Assim à semelhança do que ocorre na doença experimental, admitiu-se que também na auto-imunidade órgão-específica da espécie humana, o repertório auto-imune expressado por células T pode sofrer uma evolução, inicialmente restrito a um epítopo, envolvendo a seguir uma difusão de epítopos distintos. Este modelo de auto-imunidade concilia as divergências na literatura sobre resposta de *célula T restrita versus repertório diversificado* em relação aos epitopos auto-antigênicos e extensão de genes TCR. Entretanto, é oportuno enfatizar que muito investimento tem sido feito na determinação dos repertórios de células T auto-reativas em várias doenças auto-imunes, mas a interpretação dos resultados e dos mecanismos subjacentes ainda permanece controversa.

Miastenia *gravis* (MG) é uma doença auto-imune mediada por auto-anticorpos ao receptor nicotínico acetilcolina (nAChR). Em experimentos de transferência passiva destes auto-anticorpos foi evidenciada a atividade patogênica dos mesmos, pois a doença foi reproduzida em camundongos. Aparentemente, o mecanismo operante envolve o bloqueio farmacológico do nAChR, aumento da taxa de degradação deste receptor e lise das pregas pós-sinápticas intermediada pelo sistema complemento. Em adição ao componente humoral, foram isoladas linhagens de células T reativas ao nAChR a partir do sangue de pacientes e os epitopos imunodominantes para a sensibilização estão na cadeia a do receptor, compreendendo as seqüências de aminoácidos 48-67, 101-121, 304-322 e 419-437.

Em vários estudos, foi demonstrada a heterogeneidade imunológica das células T auto-reativas ao nAChR e estas são consideradas fundamentais para o desenvolvimento da MG, embora ainda seja discutido quais são as responsáveis pela indução da produção dos auto-anticorpos. Em princípio atribuiu-se maior importância à resposta humoral T_H2 devido ao auxílio de células B estar relacionado com citocinas T_H2 e ao fato de células T de fenótipo T_H2 estarem associadas na doença humana. No entanto, outros relatos sinalizam a participação de

uma subpopulação T_H1 entre as células TCD4$^+$ envolvidas na doença: presença de células AChR reativas secretoras de IFN-γ no sangue de pacientes com MG, existência de células TH1 que reconhecem os peptídeos da cadeia a 48-67, 101-137, 304-322 e 403-437 do AChR e o isolamento de clones T_HO específicos para os peptídeos 75-90 e 149-158 do AChR. Estes dados são indicativos das participações das subpopulações T_H1 (produtora de IFN-γ) e T_H2 [produção de interleucina 4 (IL4)] na formação do auto-anticorpo patogênico anti-AChR na MG. Aparentemente, seriam os distúrbios na imunorregulação das respostas T_H1 (considerada promotora de lesão tissular auto-imune) e T_H2 (defensora da doença?) que conduziriam ao processo auto-imune. Esta simplificação revelou-se exagerada com a descoberta de outra subpopulação de linfócitos T_H3 com a propriedade de produzir TGFß (fator de crescimento transformador ß) e bloquear a auto-imunidade intermediada por T_H1 e T_H2. Possivelmente, a perda de sinais das citocinas, ou a sua expressão aberrante, estaria relacionada com os processos auto-imunes.

Ainda deve ser lembrado que, em estudos mais antigos, fundamentados nas respostas mitogênicas deficientes, foi sugerida a diminuição da função de célula T supressora na MG, mas aparentemente restrita apenas a pacientes com o haplótipo HLAB-8, – DRw3 e não na população dos doentes em geral, o que reduz consideravelmente o alcance desta observação. Enfim, a associação da miastenia *gravis* com outras doenças auto-imunes e tipos de HLA não pode deixar de ser considerada entre as condições de anormalidade dos mecanismos imunorregulatórios.

De outra maneira, na doença de Graves, o auto-anticorpo dirigido contra o receptor para o hormônio estimulante da tireóide (TSH) estimula a função do receptor, mimetizando os efeitos do ligante fisiológico. Em outras palavras, o auto-anticorpo age como agonista e o hormônio produzido em excesso não é capaz de inibir a formação do auto-anticorpo, induzindo o estado de hipertireoidismo no paciente. Supõe-se que a doença de Graves é mais um caso de doença auto-imune resultante de distúrbios na imunorregulação, embora a natureza do processo inicial da anormalidade permaneça indeterminada. Foi observada a expressão aberrante de moléculas classe II (HLA-DR) em células epiteliais da tireóide nos pacientes com a doença de Graves e estas possuem também a propriedade de apresentar antígenos (e estimular) as células T antígeno-específicas. Ora, estas moléculas desempenham uma função crítica na ativação de células T CD4$^+$, razão pela qual admitiu-se que esta expressão aberrante fosse essencial na iniciação da auto-imunidade. Um evento, como infecção viral, poderia provocar a produção de IFN-γ, o que conduziria a uma apresentação de antígeno tireoidiano, ativação anormal de células T CD4$^+$ e auto-imunidade. Entretanto, continuam as controvérsias e interpretações alternativas: a expressão aberrante de moléculas MHC classe II seria um epifenômeno resultante da atividade de citocinas como o IFN-γ e não a causa inicial da auto-imunidade.

A esclerose sistêmica (SSc) é uma doença do tecido conjuntivo de etiologia desconhecida e caracterizada pela ocorrência de auto-anticorpos dirigidos contra antígenos intracelulares. Aparentemente, trata-se de outro exemplo de resposta auto-imune humoral associada ao MHC. Assim, são considerados quase que específicos para a doença o auto-anticorpo anti-Scl-70 (topoisomerase I) e o anticentrômero. Estes anticorpos estão ligados aos alelos HLA-DQB1 ao passo que os alelos HLA-DQ estão mais fortemente associados com subpopulações de auto-anticorpos da SSc do que com a própria doença. Embora, como já assinalado, uma produção "regulada" de auto-anticorpo possa ocorrer normalmente, na SSc os mecanismos atuantes estão alterados, resultando uma produção anormal de anticorpos a antígenos próprios. Foi demonstrado na SSc aguda uma redução significativa no número e percentagens de células CD8$^+$ e CD4$^+$ quando comparado com a forma crônica da doença e com indivíduos saudáveis. A relação CD4$^+$/CD8$^+$ pode estar aumentada, possivelmente, devido a uma diminuição da população de linfócitos T supressores.

Metabolicamente, observa-se uma produção exagerada de tecido conjuntivo pelos fibroblastos, provavelmente relacionada com produtos da resposta imunológica. Esta suposição fundamenta-se nos resultados de estudos *in vitro* que demonstraram a presença das linfocinas

IL-2, IL-6 e IL-4 no soro de pacientes com escleroderma localizado. Desde que IL-4 e IL-6 promovem a proliferação e síntese de proteínas extracelulares em fibroblastos do derma humano, acredita-se que estas linfocinas devem participar na patogênese da doença.

Atualmente, a questão da auto-imunidade na SSc é objeto de discussão bastante estimulante sobre os seguintes pontos: a) similaridades clínicas e histopatológicas entre a SSc e a doença crônica da reação enxerto *versus* hospedeiro (GVHD); b) a evidência da maior freqüência da SSc em mulheres e, particularmente, a maior incidência do início da doença na quarta e quinta décadas da vida (relação com gravidez prévia?). É sabido que na gravidez se estabelece um estado de tolerância recíproca entre a mãe e o feto; este pode imunizar a mãe, mas não é rejeitado. Na realidade, células fetais masculinas podem persistir no sangue materno durante muitos anos. Foi observado entre famílias de pacientes com SSc que 70% dos doentes têm alelos HLA classe II compatíveis seja com o filho ou sua mãe, em contraste com 21% de indivíduos controles. Este relato constituiu a base da hipótese de que a SSc poderia ser uma forma de GVHD crônica causada por células fetais (ou maternas) que atravessaram a placenta e permaneceram não reconhecidas em razão da compatibilidade HLA classe II, mas, por estímulo desconhecido (infecção por vírus? agente químico?) ocorreria a ativação e o processo de desenvolvimento da SSc se desencadearia. A *camuflagem* do antígeno HLA (devida à compatibilidade da classe II), além de facilitar a tolerância do feto pelo sistema imune materno, também contribui para o estabelecimento de um *microquimerismo* (presença de células fetais na mãe). Nesta mesma linha, é muito interessante o relato na literatura sobre a presença de DNA fetal na pele com erupção polimórfica da gravidez, outro achado coerente com a associação entre alteração cutânea e quimerismo relacionado à gestação. O fenômeno do microquimerismo explicaria a tolerância mantida pela paciente com SSc às células fetais e estas, subseqüentemente, seriam capazes de sustentar uma agressão duradoura ao hospedeiro. Obviamente, estas hipóteses envolvendo a relação gravidez/GVHD não se aplicariam aos casos das doenças em nulíparas e homens. No entanto, vale lembrar outras possibilidades de microquimerismo como transfusões de sangue, o enxerto de células hematopoiéticas ancestrais de um gêmeo, ou ainda, a passagem de células maternas ao feto. Como existem também diferenças (além das similaridades) entre SSc e GVHD, não podem ser descartados outros fatores ainda não identificados na patogênese da SSc.

Lúpus eritematoso é o protótipo da doença auto-imune relacionada com a produção de auto-anticorpos antinucleares (ANAs) e imunocomplexos patogênicos. Possivelmente, genes múltiplos contribuem para a suscetibilidade à doença e, mais ainda, mais de um gene deve influenciar o acometimento de certas características da doença (por ex.: esplenomegalia, nefrite, produção de anti-DNA nativo). Como já assinalado antes, a maioria dos indivíduos homozigóticos para deficiências dos componentes iniciais do sistema complemento desenvolvem a doença. Como a deficiência do complemento está relacionada com a patogênese da doença? A questão é complexa e acredita-se que, neste caso, o organismo tem dificuldades ao enfrentar infecções, na ativação do complemento por imunocomplexos e, conseqüentemente, na eliminação dos imunocomplexos patogênicos. Demonstrou-se na população de negros norte-americanos o alelo FcRγ2 responsável pela codificação de uma proteína receptora que não é capaz de eliminar IgG2 de maneira eficiente, configurando uma predisposição à nefrite lúpica, possivelmente por afetar a eliminação de imunocomplexos formados com IgG2. Some-se a isto a perda de receptores CR1 (receptor de C3b expresso em macrófagos e leucócitos polimorfonucleares) e tem-se então delineada uma condição favorável à permanência de imunocomplexos patogênicos em circulação, deposição em tecidos, reação inflamatória e lesão tissular.

Por outro lado, no LES identificam-se alguns fatores ambientais claramente relacionados com o desencadeamento ou reativação da doença, como a luz ultravioleta. Admite-se que a exposição à luz ultravioleta afeta a química (fotodegradação?), a localização de DNA, como também dos antígenos Ro e RNP, aumentando a imunogenicidade. Similarmente, infecções podem estar relacionadas entre os fatores ambientais, embora de maneira ainda não definida

(apesar do entusiasmo que cercou alguns relatos de estruturas virais encontradas em biópsias e em tecidos linfóides). No entanto, pelo menos como estímulo, a hiperatividade imune provida pelas infecções pode ser significativa como desencadeante ambiental. Neste contexto, é necessário tocar na questão do sexo: em qualquer etnia, a população adulta das mulheres com LES ultrapassa em muito à dos homens com a doença. Em mais de 70% dos pacientes, a doença se iniciou entre 15 e 40 anos de idade e, neste caso, 90% dos pacientes são do sexo feminino. Em contraste, a relação entre o sexo feminino e masculino é de 2:1 para doença que se desenvolve na infância ou após 65 anos de idade. É importante destacar o significado da observação de que no sexo feminino a incidência aumenta nas idades de procriação e diminui após a menopausa, enquanto que nos homens a incidência ao longo dos anos é distribuída mais uniformemente. Estas observações indicam claramente que o estado dos hormônios sexuais deve estar relacionado com a possibilidade de desenvolvimento da doença. Significativamente, em mulheres com LES, foi documentada uma maior permanência de metabólitos de estradiol em circulação. É pertinente lembrar que se atribui ao sexo feminino uma capacidade de resposta imunológica mais intensa do que a observada no sexo masculino, temos então delineado mais um fator operante na complexa rede que envolve a hiperatividade de células B e T nesta doença.

Apesar do corpo enorme de resultados sobre os mecanismos de hiperativação no LES, estes mecanismos ainda não estão definidos satisfatoriamente em conjunto. Assim, relata-se que células T com diferentes fenótipos ($CD4^+CD8^-$, $CD4^-CD8^+$, $CD4^-CD8^-$, α/β e γ/δ) auxiliam células B autólogas na síntese de anticorpos no LES e interroga-se, entre outras questões, onde estariam as células regulatórias. Aparentemente a indução de ANAs é o resultado de processo genético no qual antígenos próprios (oriundos de apoptose?) impelem células B e T que escaparam ao mecanismo de tolerância à auto-reatividade.

No entanto, o entendimento clássico da função da célula B apenas como produtora de auto-anticorpo na patogênese do LES está sendo revisto e foi proposto que as células B poderiam ter outras funções na promoção de auto-imunidade. Assim, reconhecendo-se que interações células B-células T afins são fundamentais para o desenvolvimento da doença, além da formação de auto-anticorpos, lançou-se a hipótese que as células B exerceriam seus efeitos em células $TCD4^+$ *via* apresentação de auto-antígenos. Conforme a descrição dos proponentes desta hipótese, o evento inicial consistiria na apresentação de antígeno próprio ou de reação cruzada por APCs *profissionais* para ativar células *virgens* T $CD4^+$ auto-reativas, seguindo-se ativação de células *virgens* B auto-reativas, mas até então quiescentes, em órgãos linfóides periféricos. Estas, além de originar células de memória e diferenciarem-se em plasmócitos secretores, apresentariam auto-antígeno a células T induzindo a proliferação e a formação de mais células T ativadas. Estas promoveriam novo engajamento de células B apresentadoras e, assim, ampliariam a proliferação de mais células T e a geração de células efetoras. Nota-se, também aqui, a necessidade do rompimento da tolerância ao próprio como evento inicial do processo auto-agressivo. A reação inflamatória no começo é dirigida ao antígeno alvo pelo auto-anticorpo, mas a lesão tissular se concretiza e se mantém em uma fase mais secundária com a participação de linfócitos $TCD4^+$ e $CD8^+$ citotóxicos, células dendríticas, granulócitos e células NK, relacionadas com a produção de citocinas e quimiocinas inflamatórias. Durante o processo de ampliação celular, há possibilidade de ocorrência da apresentação de vários epitopos próprios ou outros que uniram-se ao inicial, induzindo a diversificação dos auto-anticorpos formados resultando em difusão de epítopo. Enfim, de acordo com a hipótese resumida, é atribuída à célula B uma função crítica nos mecanismos de auto-imunidade, não só pela produção de auto-anticorpo como também pela apresentação de antígeno próprio e promoção do aumento de células $TCD4^+$ auto-reativas na patogênese do LES. Estas células e os auto-anticorpos desencadeariam as reações inflamatórias que culminam na lesão do tecido alvo. Como assinalado anteriormente, esses processos se desenvolveriam na vigência da interação entre genes de suscetibilidade.

Desnecessário seria comentar a extraordinária diversidade apresentada pelas respostas auto-imunes, pois esta se espelha na própria complexidade do sistema imune. Seria em vão, em face do estado atual dos conhecimentos, tentar unificar em um modelo padrão toda a rede de interações necessárias para o estabelecimento da patogênese das doenças auto-imunes. A indução de auto-imunidade muito provavelmente não depende de um único tipo de evento e os vários mecanismos propostos podem desempenhar um papel particular em cada doença. A Fig. 28.1 ilustra um diagrama esquemático dos fatores responsáveis por processos de auto-reatividade.

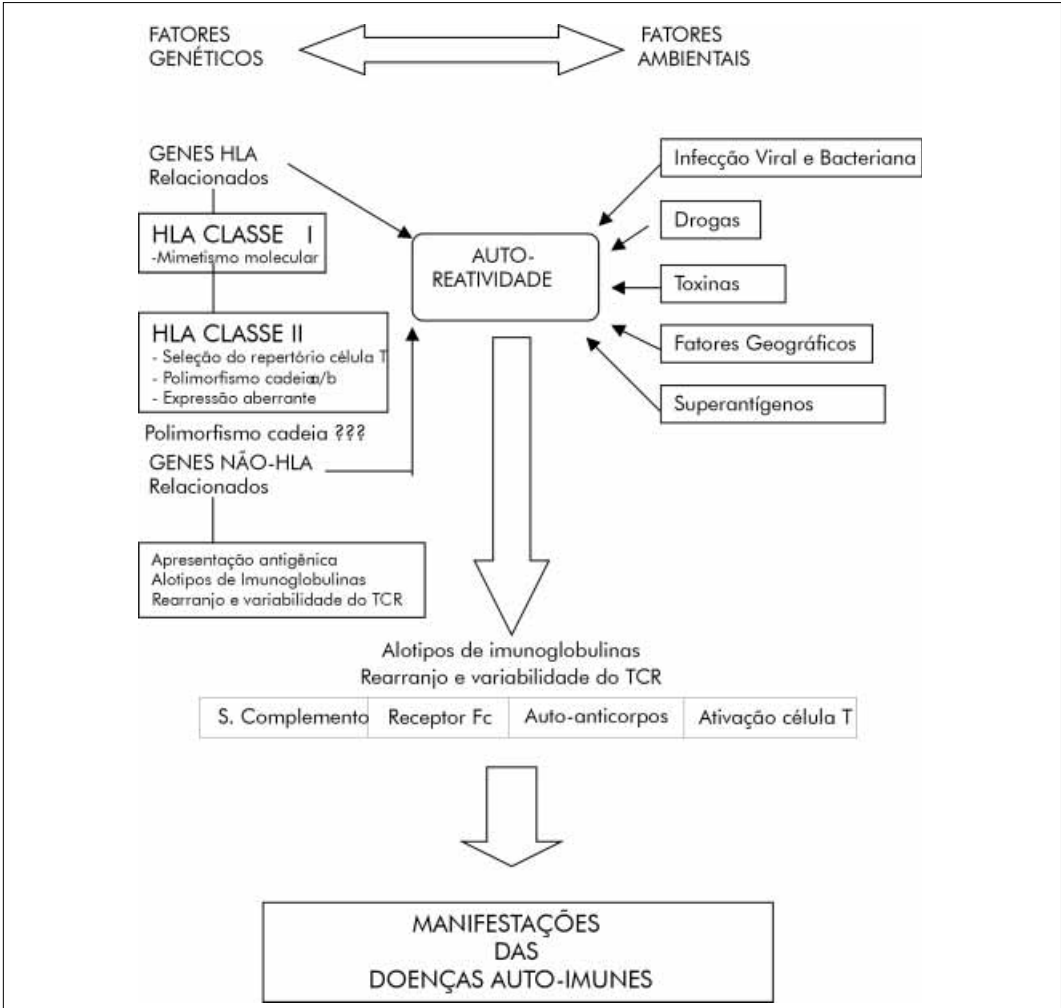



Fig. 28.1 — *Diagrama ilustrativo das possíveis relações entre os fatores ambientais e fatores genéticos como mecanismos desencadeadores da auto-reatividade e das manifestações das doenças auto-imunes.*

Finalmente, o tema da auto-imunidade, ao contrário do observado no início do século, é alvo do interesse de um número enorme de investigadores exatamente porque está associado a questões conceituais da própria resposta imunológica protetora*.

*Na elaboração deste texto foi atribuída prioridade aos estudos de investigação clínica na área de doenças auto-imunes.

BIBLIOGRAFIA

1. Ada G, Bloom BR, Dougan G, Liu M. Immune responses in the absence of infection. In: Janeway Jr. CA, Travers P, Walport M & Capra JD (Editors), Immunobiology. 4th ed. Elsevier Science Ltd/ Garland Publishing. pp. 489-536, 1999.
2. Albert LJ, Inm RD. Molecular mimicry and autoimmunity. New Engl J Med, 341:2068-74, 1999.
3. Balasa B, Sarvetnick N. Is pathogenic humoral autoimmunity a TH1 response? Lessons from (for) myasthenia gravis. Immunol. Today, 21:19-23, 2000.
4. Chan OTM, Madaio MP, Shlomchik MJ. The central and multiple roles of B cells in lupus pathogenesis. Immunol Rev, 169:107-121, 1999.
5. Guilherme L, Weidbach W, Kiss MH et al. Association of human leucocyte class II antigens with rheumatic fever or rheumatic heart disease in a Brazilian population. Circulation 83:1995-98, 1991.
6. Kaal SEJ, van den Hoogen FHJ, de Jong EMGJ, Viëtor HE. Systemic sclerosis: new insights in autoimmunity. Proc Soc Exptl Biol Med 322:1-8, 1999.
7. Kelley WN, Harris Jr ED, Ruddy S, Sledge CB. Textbook of Rheumatology 5th ed. W.B. Saunders Company, 1997.
8. Klippel JH, Dieppe PA. Rheumatology. 2nd ed. Mosby International. St Louis, 1998.
9. Koopman WJ. Arthritis and Allied Conditions. 13th ed. Williams & Wilkins, 1997.
10. Kotzin BL, O'Dell JR. Systemic lupus erythematosus. In: Frank MM, Austen KF, Claman HN & Unanue ER (Editors), Samter's Immunological Diseases. 5th ed. Little Brown and Co, pp. 667-698, 1995.
11. Kukreja A, Maclaren NK. Autoimmunity and Diabetes. J Clin End & Metabolism, 84:4371-8, 1999.
12. Lechler L. HLA & Disease. Academic Press Limited, 1994.
13. Lehmann PV, Secarz EE, Forthuber T, Dayan CM, Gammon G. Determinant spreading and the dynamics of the autoimmune T-cell repertoire. Immunol. Today, 14:203-208, 1993.
14. Möller E. Mechanisms for induction of autoimmunity in humans. Acta Paediatr. Suppl 424:16-20, 1998.
15. Oliveira DBG, Lachmann PJ. Autoimmunity. In: Lachmann PJ, Peters K, Rosen FS & Walport MJ (Editors), Clinical Aspects of Immunology. 5th ed. Blackwell Scientific Publications, pp. 717-73, 1993.
16. Ring GH, Lakkis FG. Breakdown of self-tolerance and the pathogenesis of autoimmunity. Sem Nephrol, 19:25-33, 1999.
17. Roitt I, Brostoff J, Male D. Immunology. 5th ed. Mosby International, 1998.
18. Steinman L. Escape from "Horror Autotoxicus": pathogenesis and treatment of autoimmune diseases. Cell, 80:7-10, 1995.
19. Wakeland EK, Wandstrat AE, Liu K, Morel L. Genetic dissecation of systemic lupus erythematosus. Curr Opin Immunol, 11:701-707, 1999.
20. Wallace DJ, Hahn BH. Dubois' Lupus Erythematosus. 5th ed. Williams & Wilkins, 1997.

CAPÍTULO 29

Avaliação Laboratorial da Resposta Imune

Régis de Albuquerque Campos
Dewton de Moraes Vasconcelos
Raquel Bellinati-Pires
Virgínia Paes Leme Ferriani

AVALIAÇÃO DA IMUNIDADE HUMORAL

O setor humoral da resposta imune é representado principalmente pela produção de imunoglobulinas pelos plasmócitos. Portanto, a avaliação da resposta humoral deve enfocar a capacidade funcional dos linfócitos B, células precursoras dos plasmócitos.

As alterações de linfócitos B, em sua maior parte, podem ser realizadas através da avaliação dos seguintes parâmetros:

1. concentração de imunoglobulinas séricas;
2. níveis séricos das subclasses de IgG;
3. produção de anticorpos;
4. quantificação de linfócitos B.

Embora vários outros testes e ensaios *in vitro* possam ser utilizados para estudar a imunidade humoral, os parâmetros referidos podem detectar a maior parte das alterações da imunidade humoral descritas até o momento.

A dosagem das imunoglobulinas séricas constitui a principal etapa na avaliação da função dos linfócitos B. Essas proteínas representam, principalmente, a fração gama das globulinas no soro (Fig. 29.1). Desse modo, a realização da eletroforese de proteínas do soro constitui exame de triagem inicial da resposta imune humoral. Esse exame constitui-se na separação dos componentes protéicos do soro de acordo com a carga da molécula. O meio de suporte é inerte e não interfere com o fluxo das moléculas no campo elétrico. Não se pode esquecer que esse exame é semiquantitativo, não possibilitando a análise individual dos níveis de cada isótipo. Entretanto, a eletroforese de proteínas séricas é útil na triagem de pacientes com suspeita de agamaglobulinemia ou hipogamaglobulinemia (Fig. 29.2).

A imunoeletroforese avalia qualitativamente a presença das imunoglobulinas, sem a possibilidade de identificar redução dos níveis séricos. Pode ser aplicada no diagnóstico de gamopatias monoclonais, que podem se associar com concentrações séricas reduzidas de outros isótipos (por exemplo, o mieloma múltiplo) (Fig. 29.2).

NÍVEIS SÉRICOS DE IMUNOGLOBULINAS

Os níveis de imunoglobulinas séricas (IgG, IgA e IgM) devem ser sempre pesquisados em todos os pacientes com suspeita clínica de imunodeficiência humoral. Desse modo, a imuno-

Fracções		%	% Normais	g/dl
Albumina		57,1	57,0-63,0	4,51
Alfa1		3,0	3,0- 5,0	0,24
Alfa2		8,8	6,0- 9,0	0,70
Beta	↓	13,0	13,5-15,0	1,03
Gama		18,1	12,0-21,0	1,43

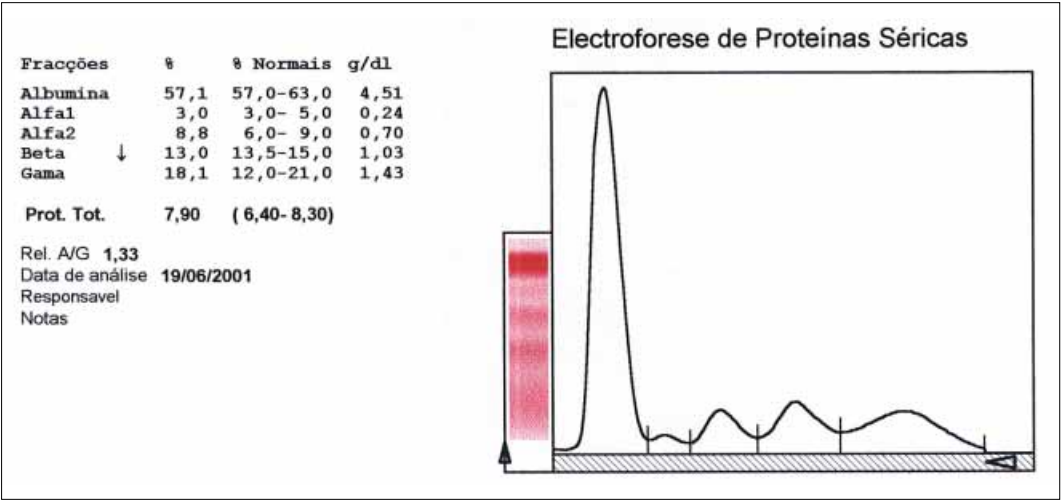



Fig. 29.1 — *Eletroforese de proteínas normal.*

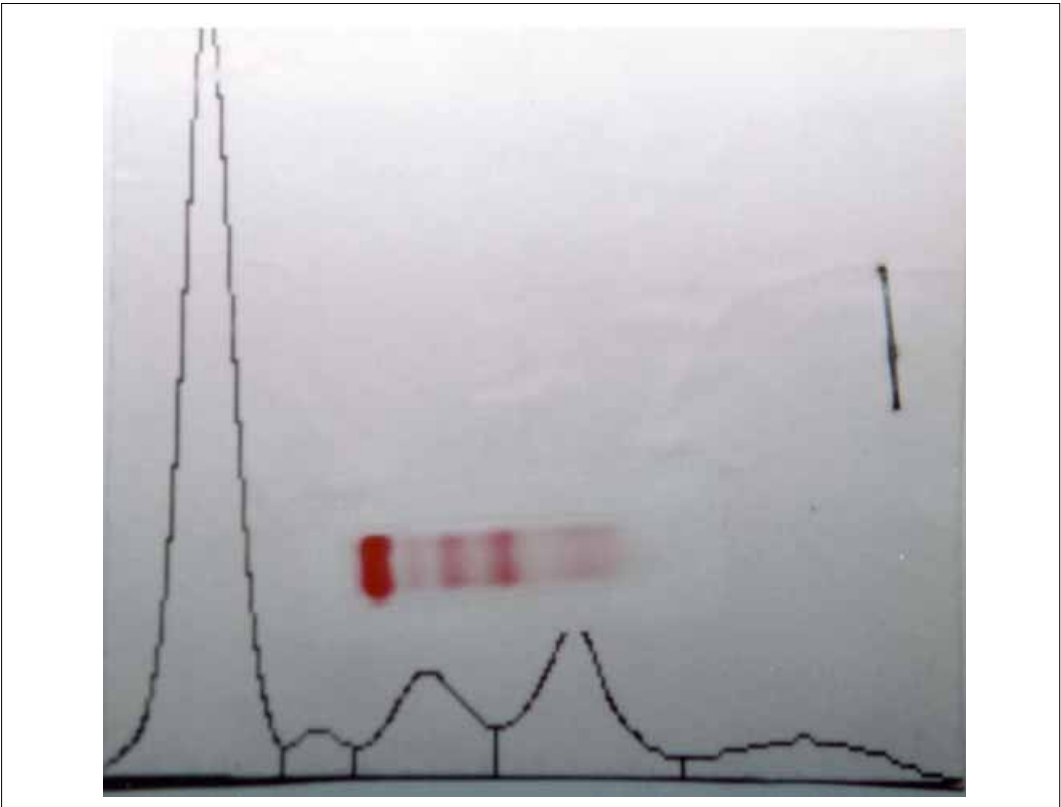



Fig. 29.2 — *Eletroforese de proteínas séricas em paciente agamaglobulinêmico.*

deficiência humoral mais comum, a deficiência de IgA, já pode ser diagnosticada. Geralmente, a dosagem sérica destas três imunoglobulinas (IgG, IgM e IgA) é suficiente para a avaliação da resposta humoral. Os níveis séricos de IgD não têm sido valorizados na avaliação da competência imune. Com exceção da síndrome de hiper-IgE, os níveis de IgE não têm sido preconizados para o diagnóstico das imunodeficiências.

Os métodos laboratoriais mais utilizados para dosagem dos níveis séricos de imunoglobulinas são: a imunodifusão radial, a turbidimetria e a nefelometria.

A imunodifusão radial é uma reação de precipitação decorrente da ligação de um determinado antígeno a um anticorpo. O princípio envolve a relação entre quantidade de antígeno, representado pela imunoglobulina a ser dosada e o anticorpo (antiimunoglobulina a ser quantificada) incorporado a uma placa de gel de ágar. O soro do paciente é colocado em um alvéolo na placa de ágar, obtendo-se um anel de precipitação quando o antígeno (imunoglobulina no soro do paciente) se difunde do alvéolo e reage com anticorpo (antiimunoglobulina). O ensaio termina quando todo o antígeno no alvéolo reagiu com o anticorpo disponível, o que ocorre após 48 a 72 horas. Portanto, o tamanho do anel de precipitação é proporcional à concentração de antígeno no alvéolo. Os diâmetros dos halos de precipitação permitem determinar as concentrações séricas da imunglobulina a partir de uma curva padrão construída com amostras cujas concentrações são conhecidas e são testadas simultaneamente.

Os ensaios de nefelometria têm sido mais utilizados desde a última década, assim como tem ocorrido uma redução proporcional no uso de imunodifusão radial. Os primeiros são mais precisos, têm a vantagem da automação e apresentam menor variabilidade na análise das amostras. Esta técnica depende das propriedades de dispersão da luz através de um complexo solúvel do antígeno (nesse caso a imunoglobulina a ser medida) e o anticorpo específico direcionado àquela substância. O grau de dispersão do feixe de luz, em uma quantidade constante de anticorpo (em excesso), é proporcional à quantidade de antígeno presente na amostra. A luz dispersa é registrada por um detector eletrônico e a informação é transmitida a um computador que permite análise da quantidade de antígeno presente por comparação com os dados de uma curva padrão (Fig. 29.3).

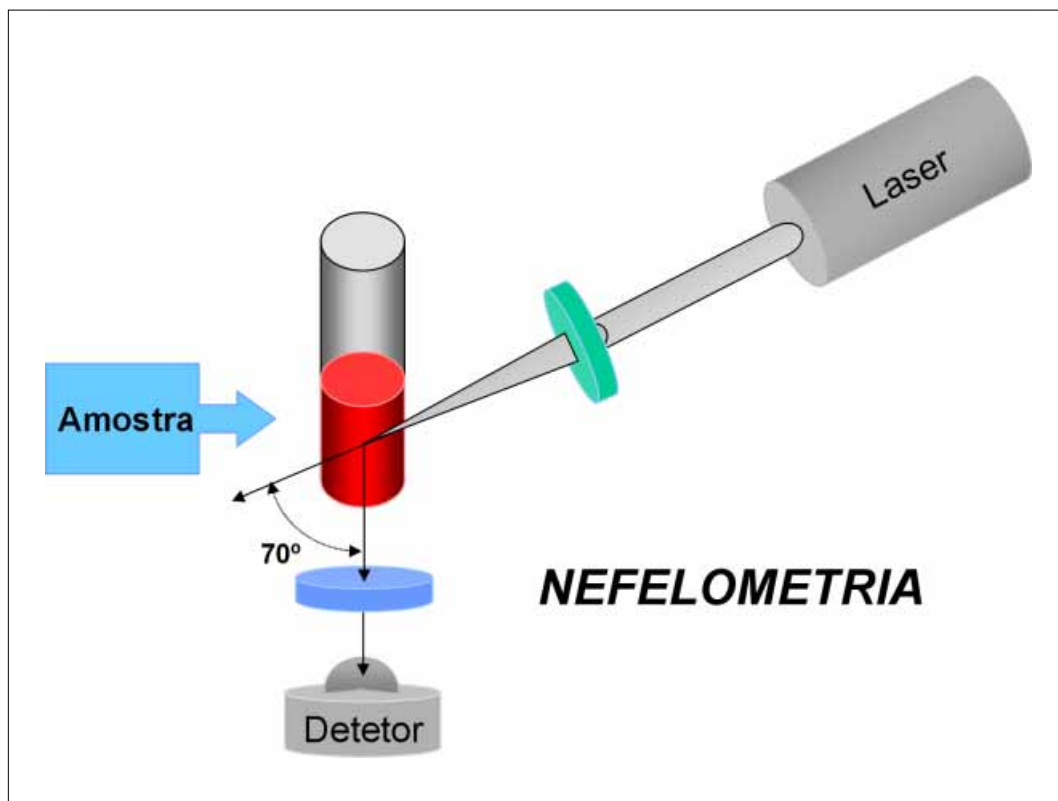



Fig. 29.3 — *Princípio da técnica de nefelometria (leitura feita pelo aparelho).*

A idade do paciente é extremamente importante na interpretação dos níveis de imunoglobulinas (vide Capítulo 27). Todos lactentes entre três e seis meses são hipogamaglobulinêmicos se comparados aos valores de referência para adultos normais. Recém-nascidos normais sintetizam níveis muito reduzidos de imunoglobulinas e os níveis de IgG são provenientes da transferência transplacentária da mãe. Caso ocorra infecção *in utero*, os níveis de IgM e IgA do sangue do cordão umbilical estarão aumentados. Após o nascimento, os níveis de IgG materno caem, resultando numa redução progressiva das concentrações de IgG sérica. Essa tendência é revertida com o aparecimento de síntese de IgG própria. Os lactentes prematuros apresentam níveis particularmente reduzidos de imunoglobulinas no primeiro ano de vida. Há um gradual e progressivo aumento dos valores de IgG, IgA e IgM até o final da adolescência, quando os níveis de adultos são alcançados (vide Capítulo 27).

Dosagem de Subclasses de IgG

As concentrações séricas de IgG1, IgG2, IgG3 e IgG4 correspondem, respectivamente, a 70%, 20%, 7% e 3% da IgG total, com variabilidade dos valores de acordo com a idade do paciente (Tabela 29.1).

Em alguns indivíduos com processos infecciosos de repetição, os níveis de IgG séricos encontram-se normais, ou mesmo aumentados. Nesses casos, é extremamente importante a dosagem das subclasses de IgG que podem encontrar-se reduzidas. As subclasses de IgG devem também ser avaliadas em pacientes com deficiência de IgA e quadros infecciosos de repetição, pois esta imunodeficiência pode se associar à deficiência de subclasses como a IgG2. Várias doenças foram descritas em associação com redução das concentrações das subclasses de IgG (vide Capítulo 32). Como por exemplo, na doença pulmonar obstrutiva crônica pode-se detectar redução isolada dos níveis séricos de IgG4. Contudo, a deficiência isolada de IgG4 foi também descrita em indivíduos normais.

As subclasses de IgG podem ser quantificadas por vários métodos. Entretanto, níveis séricos fisiológicos de IgG4 podem encontrar-se abaixo do limite inferior da sensibilidade da imunodifusão radial e são mais precisamente quantificados por ELISA ou radioimunoensaio (Figs. 29.4a e 29.4b). Portanto, valores muito reduzidos de proteínas, como a IgG4, podem ser adequadamente quantificados, apenas com a aplicação de ensaio mais sensíveis.

Dosagem de Subclasses de IgA

Dosagem de IgA Secretora

A deficiência de IgA é definida através dos níveis séricos encontrados desta imunoglobulina e, em geral, a não detecção de IgA no soro acompanha-se de ausência de IgA secretora. É rara a ocorrência de deficiência isolada de IgA nas secreções, porém este quadro já foi descrito. Na suspeita destas condições, utiliza-se a dosagem desta imunoglobulina em secreções, ou, ainda, pode ser utilizada em pesquisa. A saliva é coletada para a realização desta dosagem, entretanto vários fatores influem em sua concentração, como o estímulo utilizado para a salivação, por exemplo.

Esse estudo é difícil de ser realizado devido às baixas concentrações das imunoglobulinas nas secreções, a dificuldade na obtenção das amostras adequadas e estabelecer normais para cada grupo etário.

Produção de Anticorpos

A avaliação da imunidade humoral não se restringe à dosagem dos níveis das imunoglobulinas, mas, também, é importante verificar se estas proteínas são funcionalmente adequadas. Pode-se pesquisar anticorpos naturais ou ativamente produzidos.

Tabela 29.1
Níveis de Subclasses de IgG em 390 Crianças e Adultos Brasileiros Normais nos Diferentes Grupos Etários

Idade	*N*	*IgG1**	*IgG2**	*IgG3**	*IgG4**
Três a seis meses	30	270 (105) (61-481)	32 (17) (0-65)	27 (16) (0-60)	6 (3) (0-12)
Seis a nove meses	30	327 (73) (180-476)	42 (24) (0-89)	32 (17) (0-67)	6 (3) (0-11)
Nove a 12 meses	30	393 (115) (167-624)	60 (29) (2-118)	28 (21) (0-70)	6 (4) (0 -14)
12 a 18 meses	30	478 (106) (267-689)	72 (37) (0-145)	28 (15) (0-58)	9 (4) (0-17)
18 a 24 meses	30	496 (46) (405-588)	92 (61) (0-213)	30 (11) (8-53)	10 (5) (1-20)
Dois a três anos	30	539 (138) (262-816)	108 (39) (30-186)	36 (20) (0-75)	15 (9) (0-33)
Três a quatro anos	30	582 (161) (260-905)	130 (91) (0-311)	40 (28) (0-95)	17 (8) (2-33)
Quatro a cinco anos	30	603 (160) (283-924)	153 (55) (44-262)	60 (33) (0-125)	22 (23) (0-69)
Cinco a seis anos	30	619 (156) (306-932)	145 (76) (0-296)	63 (39) (0-141)	22 (6) (10-33)
Seis a oito anos	30	648 (219) (209-1086)	172 (58) (57-288)	66 (28) (10-121)	42 (15) (13-71)
Oito a dez anos	30	652 (152) (349-955)	200 (63) (74-325)	64 (26) (11-117)	38 (30) (0-98)
10 a 12 anos	30	641 (164) (312-970)	213 (98) (17-409)	59 (28) (4-115)	44 (16) (11-77)
12 a 14 anos	30	641 (188) (266-1016)	224 (94) (35 -412)	53 (19) (16-91)	44 (24) (0-92)
Adultos	30	582 (218)	267 (65)	55 (23)	50 (20)

Fonte: Fujimura, 1990.
**Média (desvio-padrão); nos parênteses abaixo a variação normal.*
Resultados em mg/dl.

A determinação dos títulos de iso-hemaglutininas, anti-A e anti-B, constituem anticorpos IgM direcionados a polissacarídeos de microrganismos que apresentam reação cruzada com os antígenos do grupo sangüíneo humano ABO. Em indivíduos normais, a partir dos seis meses de idade (exceto naqueles do grupo sangüíneo AB), detecta-se estes anticorpos e o título das iso-hemaglutininas é maior ou igual a 1:8. Normalmente estes anticorpos estão ausentes em aproximadamente 50% dos lactentes aos seis meses de idade e em 10% das crianças no final do primeiro ano de vida. Em indivíduos que apresentaram incompatiblidade sangüínea ou foram sensibilizados *in utero*, os anticorpos ABO podem pertencer, também, a classe IgG, além da IgM.

A titulação de anticorpos específicos a antígenos aos quais o indivíduo foi sensibilizado como poliovírus, sarampo, tétano, difteria e rubéola pode ser utilizada para a avaliação funcional da IgG em pacientes com suspeita de imunodeficiência humoral, particularmente, em indi-

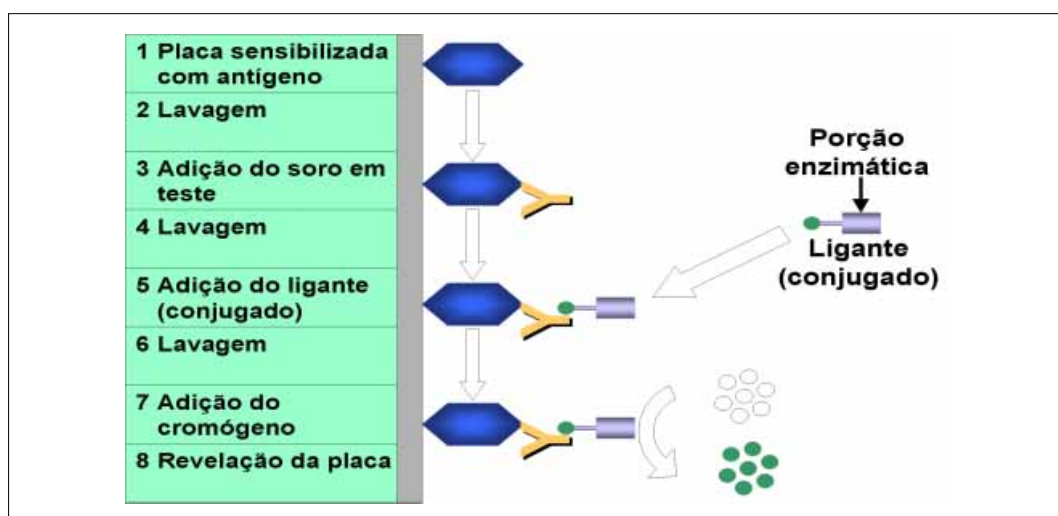



Fig. 29.4a — *Ensaio imunoenzimático (ELISA): seqüência de preparação.*

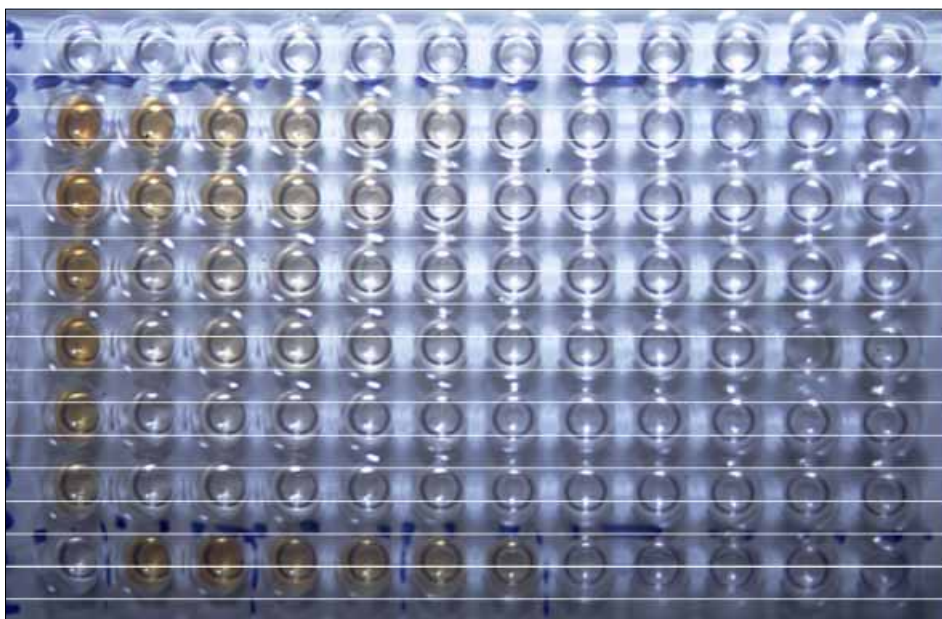



Fig. 29.4b — *Ensaio imunoenzimático (ELISA): placa com 96 orifícios após a revelação.*

víduos com imunoglobulinas séricas normais. Estes anticorpos são determinados através de métodos como a reação de neutralização, inibição da hemaglutinação ou ELISA. Títulos positivos e superiores a 1:8 são considerados normais (Figs. 29.4a e 29.4b).

Em crianças não imunizadas, a avaliação da produção de anticorpos específicos após imunização com vacinas constitui a melhor maneira de definir a capacidade funcional do sistema humoral. Antígenos protéicos ou polissacarídeos podem ser utilizados.

O teste de Schick em pacientes imunizados para difteria pode ser utilizado para detectar anticorpos IgG específicos antidifteria. O antígeno de Schick (toxina diftérica) é administrado na dose de 0,1ml por via intradérmica no antebraço esquerdo e o mesmo volume de toxina inativada é injetado no antebraço direito, procedendo-se à leitura após 36 a 48 horas e, depen-

dendo da resposta, também no quinto dia. A reação negativa indica a presença de anticorpo neutralizador da toxina sendo encontrada em indivíduos imunologicamente competentes. Um teste positivo (eritema e edema superiores a 5mm) no antebraço esquerdo indica ausência de resposta, sendo considerado anormal se o indivíduo foi imunizado contra difteria dentro de um período de dois anos. Caso haja positividade bilateralmente, considera-se como pseudo-reação a proteínas bacterianas presentes na solução utilizada.

A resposta de anticorpos à vacina contra *H. influenzae* conjugada à proteína, assim como outras vacinas com antígenos protéicos, produz um bom resultado humoral, mesmo em crianças menores de um ano, ao contrário do que é verificado com antígenos polissacarídeos puros da vacina antipneumocócica.

O uso de antígenos polissacarídeos não são úteis na avaliação de crianças com menos de dois anos de idade, pois nessa faixa etária normalmente não existe resposta para esse tipo de antígeno. Mesmo em crianças menores de cinco anos a interpretação dos resultados é difícil, pois a idade na qual a resposta a antígenos polissacarídeos se desenvolve varia de dois a quatro anos de idade. A pesquisa de anticorpos contra polissacarídeos é particularmente relevante em pacientes com infecções sinopulmonares. Ensaios de ELISA são geralmente utilizados nestes casos, por sua sensibilidade e reprodutibilidade. O soro do paciente deve ser coletado antes da administração do antígeno e três a quatro semanas após, quando a resposta de anticorpo ao antígeno em questão, deve ser detectada no sangue. A detecção dos anticorpos deve ser avaliada em amostras pré e pós-imunização simultaneamente.

Portanto, quando o indivíduo não foi previamente sensibilizado, algumas vacinas podem ser aplicadas sem risco para o paciente. Os polissacarídeos capsulares do *Streptococcus pneumoniae* ou do *Haemophilus influenza*, o toxóide tetânico, o antígeno de *Salmonella typhi*, a vacina da poliomielite (tipo Salk) ou a vacina do vírus da influenza podem ser utilizados.

A vacina tifóide, por exemplo, permite avaliar os títulos de anticorpos para os antígenos H e O, tipo IgG e IgM, respectivamente. O soro é coletado antes e três semanas após três injeções subcutâneas de 0,5ml da vacina tifóide (em intervalo de uma a duas semanas). Títulos de aglutininas a ambos antígenos acima de 1:40 são normais.

Vacinas com bactérias ou vírus atenuados (BCG e vacinas Sabin, sarampo, rubéola e caxumba) nunca devem ser utilizadas para a pesquisa ativa de produção de anticorpos, quando há suspeita de imunodeficiência primária, pois a sua aplicação pode resultar em complicações como a disseminação da bacilo ou vírus vacinal.

Desse modo, é possível verificar *in vivo* a competência dos linfócitos B frente a determinado estímulo antigênico. O diagnóstico de imunodeficiência humoral em um subgrupo de pacientes somente pode ser realizado após essa avaliação, caracterizando uma entidade, a deficiência de anticorpos específicos com imunoglobulinas normais.

Quantificação de Linfócitos B

Os linfócitos B são os precursores dos plasmócitos e são caracterizados pela presença de uma ou mais classes de imunoglobulina na superfície da membrana, assim como de antígenos de superfície, tais como CD19, CD20 e CD21. A quantificação dos linfócitos B encontra-se indicada quando as imunoglobulinas séricas encontram-se baixas ou ausentes.

Atualmente, os linfócitos B são identificados, principalmente, por citometria de fluxo, utilizando-se anticorpos monoclonais que detectam CD19 ou CD20 como marcadores de superfície. Os linfócitos B representam 10% a 20% do total de linfócitos circulantes, porém apresentam variabilidade com a idade (Tabela 29.2).

Alternativamente, os linfócitos B em sangue periférico podem ser quantificados através das imunoglobulinas de superfície por imunofluorescência e anti-soros antiimunoglobulina huma-

Tabela 29.2
Valores Normais de Linfócitos B* (células/μl) em Várias Idades

		Grupos Etários					
	Sangue Cordão	*2- 3 Meses*	*4- 8 Meses*	*12-23 Meses*	*2-5 Anos*	*7-17 Anos*	*Adulto*
Mediana (%)	1.000 # (20%)	900 (23%)	900 (23%)	900 (23%)	900 (24%)	400# (16%)	246# (13%)
Intervalo de confiança(%)	200-1.500 (14-23%)	500-1.500 (19-31%)	500-1.500 (19-31%)	500-1.500 (19-31%)	700-1.300 (21-28%)	300-500 (12-22%)	122-632 (10-31%)

Dados segundo Erkellor-Yuksel (sangue cordão, 7-17 anos); Denny (dois a três meses a cinco anos) e Giorgi (adultos). Cada grupo contém no mínimo 22 indivíduos normais.
**Dosagem por citometria de fluxo utilizando CD20, exceto quando indicado em que foi utilizado CD19 (#).*

na polivalentes específicos para todas cadeias pesadas ou leves das imunoglobulinas. Linfócitos B com especificidade para cadeias μ ou γ apresentam-se em maior proporção.

Os linfócitos B foram quantificados, inicialmente, pela formação de rosetas utilizando hemácias de carneiro cobertas com anticorpo ou anticorpo e complemento. Verificou-se a reação desses anticorpos e/ou complemento com os receptores para Fc e de complemento na superfície dos linfócitos B resultando na formação de rosetas. Entretanto, como os receptores para C3 e Fc estão também presentes nos monócitos, algumas células NK e alguns linfócitos T, o método não se mostrava específico para identificação das células B, sendo substituído por técnicas mais precisas.

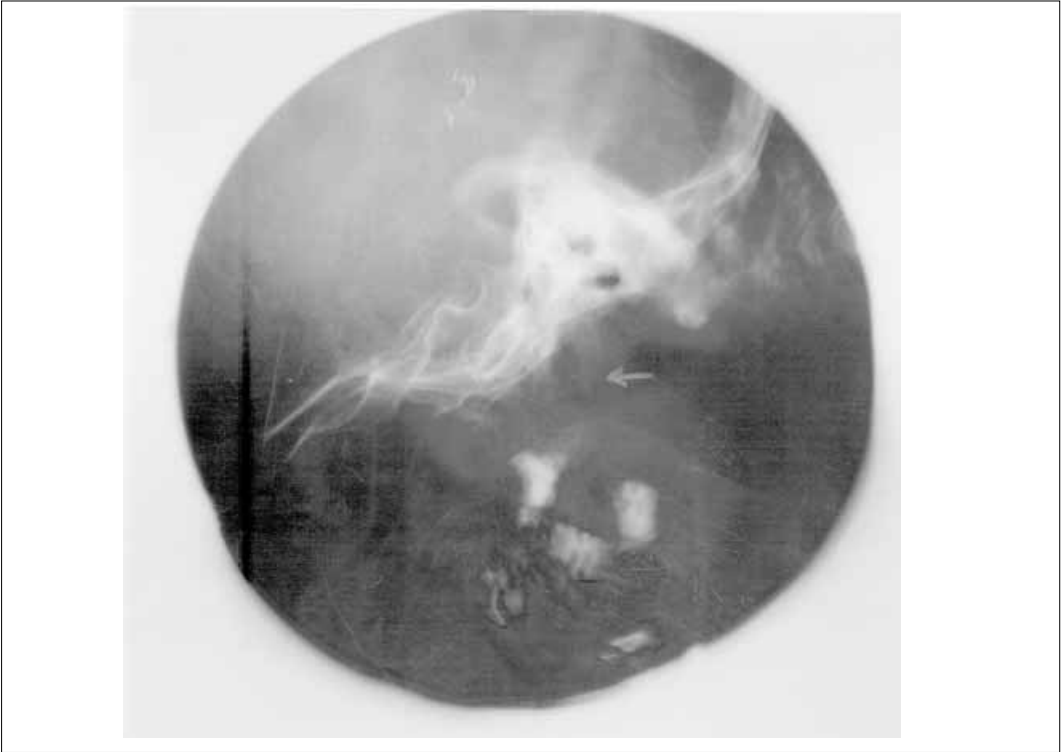



Fig. 29.5 — *Radiografia de cavum: visualização de adenóides.*

Outros Testes

Existem outros recursos de avaliação da imunidade humoral, como a secreção de imunoglobulinas por plasmócitos, observada em testes *in vitro*. Culturas de células constituídas por monócitos, linfócitos T e B são estimuladas por substâncias que induzem a produção de imunoglobulinas policlonais. Mitógenos como *pokeweed* ou proteína estafilocócica, ou, ainda, algumas citocinas, como as interleucinas 2, 4 e 10, atuam em linfócitos B e a produção *in vitro* de imunoglobulinas é verificada no sobrenadante das culturas.

Outros testes que auxiliam na avaliação da imunidade humoral são a radiografia de *cavum* em perfil e a biópsia de tecido linfóide. A radiografia de *cavum* pode demonstrar redução de adenóides, sendo indicativo de pouco desenvolvimento linfóide e imunodeficiência (Fig. 29.5). Em biópsias de tecido linfóide pode-se verificar a ausência ou redução acentuada do número de linfócitos B ou plasmócitos (Figs. 29.6a e 29.6b).

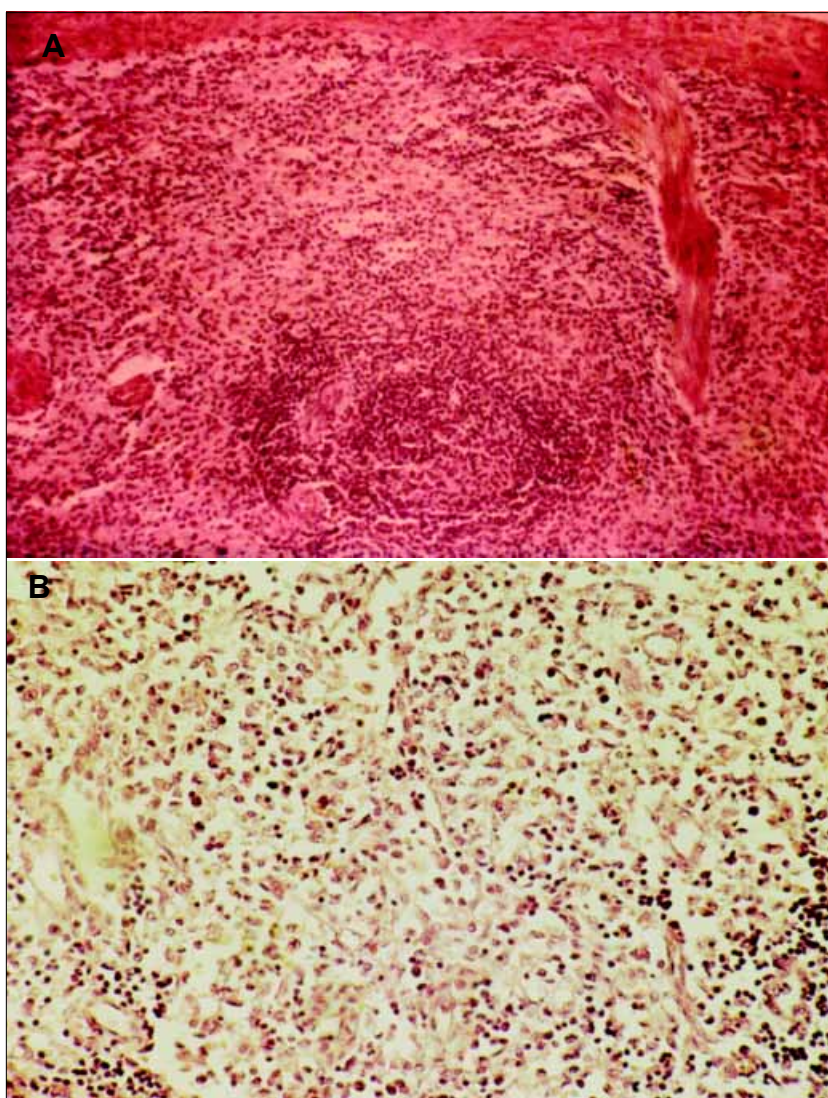



Fig. 29.6 — *A) Biópsia de linfonodo normal. B) Biópsia de linfonodo em paciente com imunodeficiência combinada.*

CONCLUSÃO

A avaliação da imunidade humoral deve ser feita seguindo-se etapas e considerando-se as manifestações clínicas do paciente. Alguns exames são acessíveis em centros não especializados e devem ser priorizados como mostra o fluxograma da Fig. 29.7.

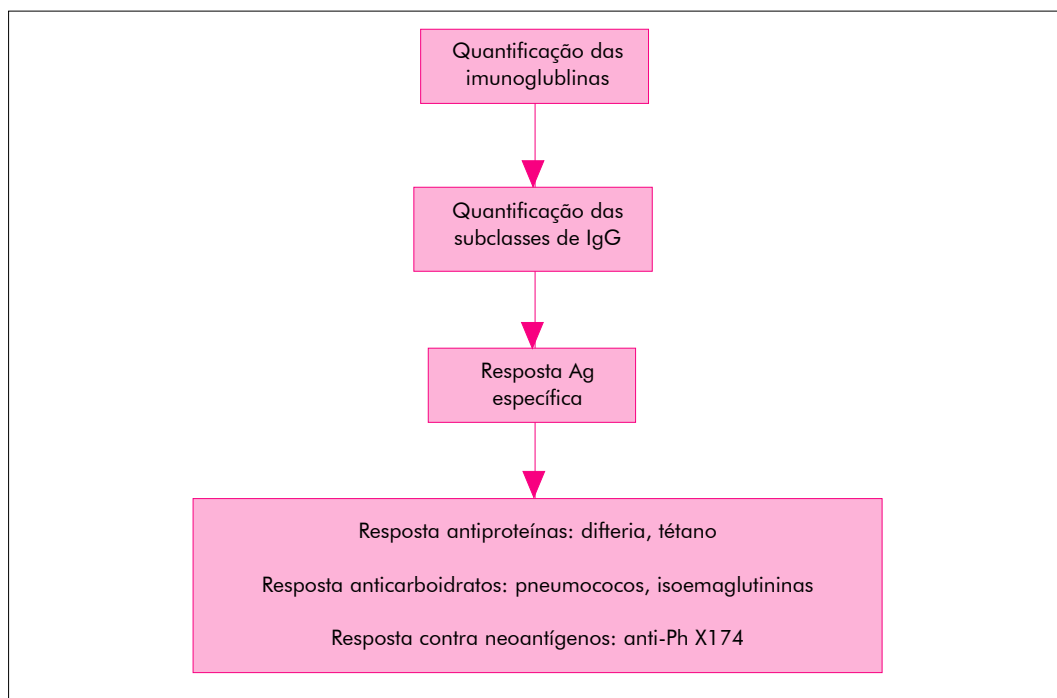



Fig. 29.7 — *Fluxograma para a avaliação da imunidade humoral.*

AVALIAÇÃO DA IMUNIDADE CELULAR

Em nossa era de crescente disponibilidade de novas ferramentas diagnósticas genéticas e moleculares, os clínicos e cientistas têm a oportunidade de confirmar precoce e eficientemente as doenças, quando esses testes são apropriadamente aplicados e interpretados. A utilização do laboratório de imunologia clínica é baseada no reconhecimento das indicações apropriadas para o teste. Pela combinação adequada dos testes imunológicos com a acurácia clínica, o imunologista clínico está equipado para efetuar diagnósticos de defeitos no sistema imunológico no menor tempo possível e, conseqüentemente, oferecer pronto tratamento e aconselhamento.

A resposta imunológica é classicamente dividida em humoral (dependente de anticorpos e complemento) e celular, mediada por linfócitos T. Esta divisão, apesar de artificial, é útil pelo fato de facilitar a avaliação laboratorial de pacientes portadores de distúrbios da imunidade. O exemplo clássico de imunidade mediada por células consiste na reação de Mantoux, induzida pela injeção de tuberculina na pele de um indivíduo que tenha sido previamente sensibilizado através de contato com o bacilo da tuberculose ou por meio de vacinação.

A resposta imunocelular estrutura-se basicamente da seguinte forma:

Apresentação do antígeno, realizada por células presentes nas superfícies externa e interna do organismo, como as células de Langerhans, macrófagos e células endoteliais, por exemplo,

que internalizam o antígeno e o processam, ou seja, reduzem a pequenos fragmentos, apresentados no contexto de moléculas de classe II do CPH* aos linfócitos T CD4+ (Fig. 29.8).

Esses linfócitos T CD4+ apresentam a função primordial de promover o reconhecimento inicial do peptídeo antigênico e amplificar a resposta, sinalizando para outras células por meio de citocinas (fatores solúveis moduladores da resposta imune e inflamatória) ou de contatos célula a célula, por meio de moléculas acessórias como o CD28/CTLA-4 ou o CD154 (Fig. 29.9).

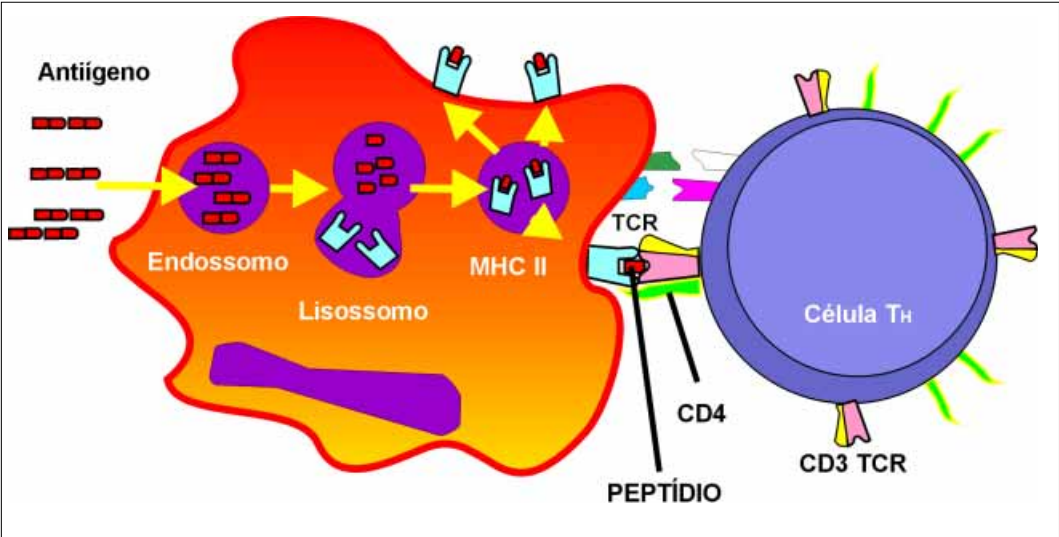



Fig. 29.8 — *Processamento e apresentação do antígeno.*

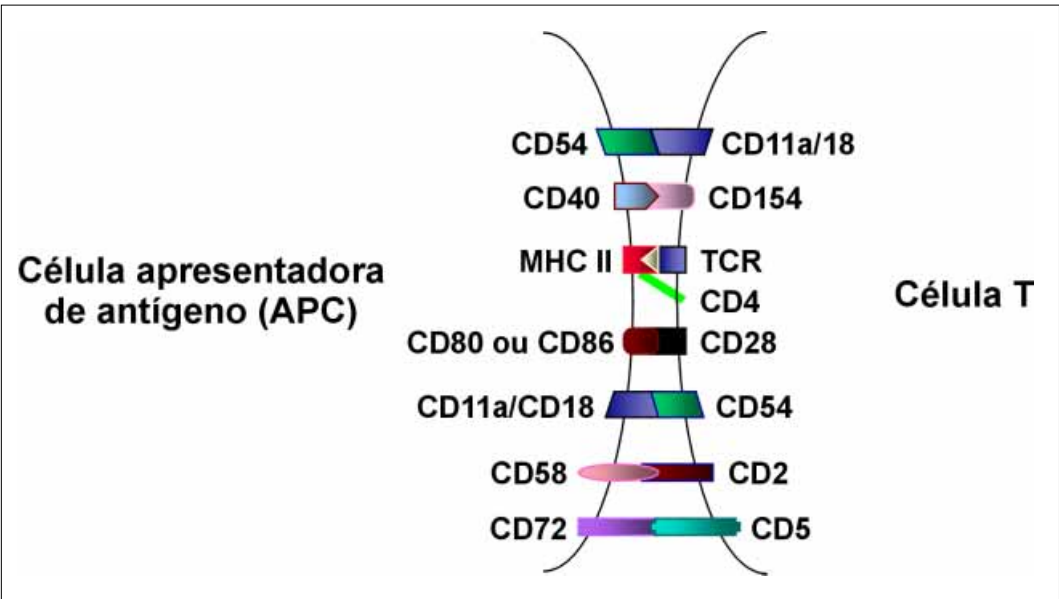



Fig. 29.9 — *Sinalização entre as células.*

---

*Complexo Principal de Histocompatibilidade.

A resposta citotóxica específica é determinada por linfócitos T $CD8^+$, que também reconhecem peptídeos antigênicos apresentados pelas moléculas de classe I do CPH expressos nas células-alvo (Fig. 29.10a.), exercendo sobre estas ações líticas dependentes de enzimas como nucleases e proteases (que degradam respectivamente o material genômico e as proteínas da célula-alvo), além de efeitos diretos na membrana celular pela perfurina (proteína que se liga e polimeriza na membrana da célula-alvo, criando furos que geram desequilíbrio osmótico) (Fig. 29.10b).

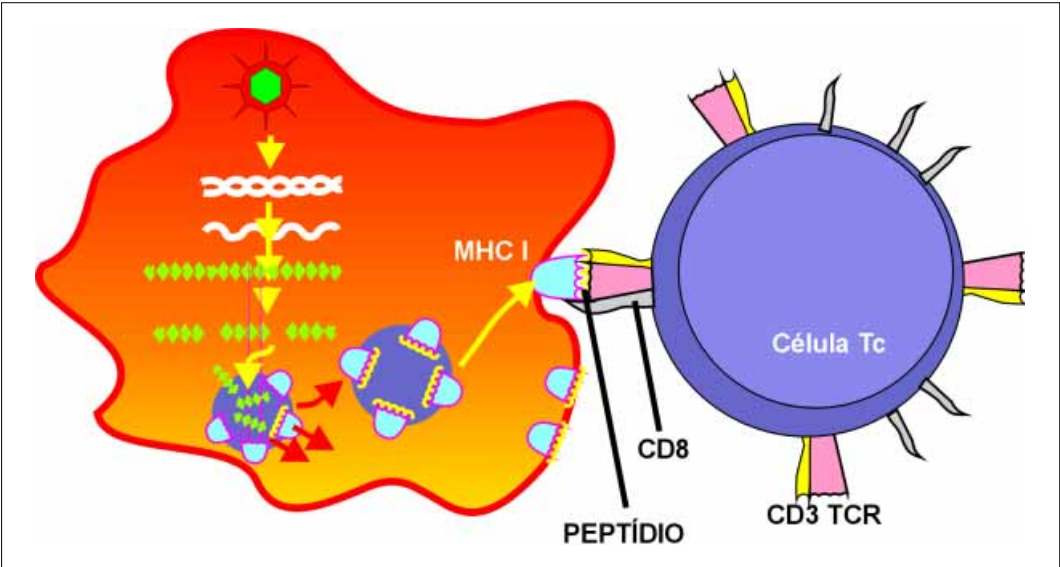



Fig. 29.10a — *Indução da resposta citotóxica.*

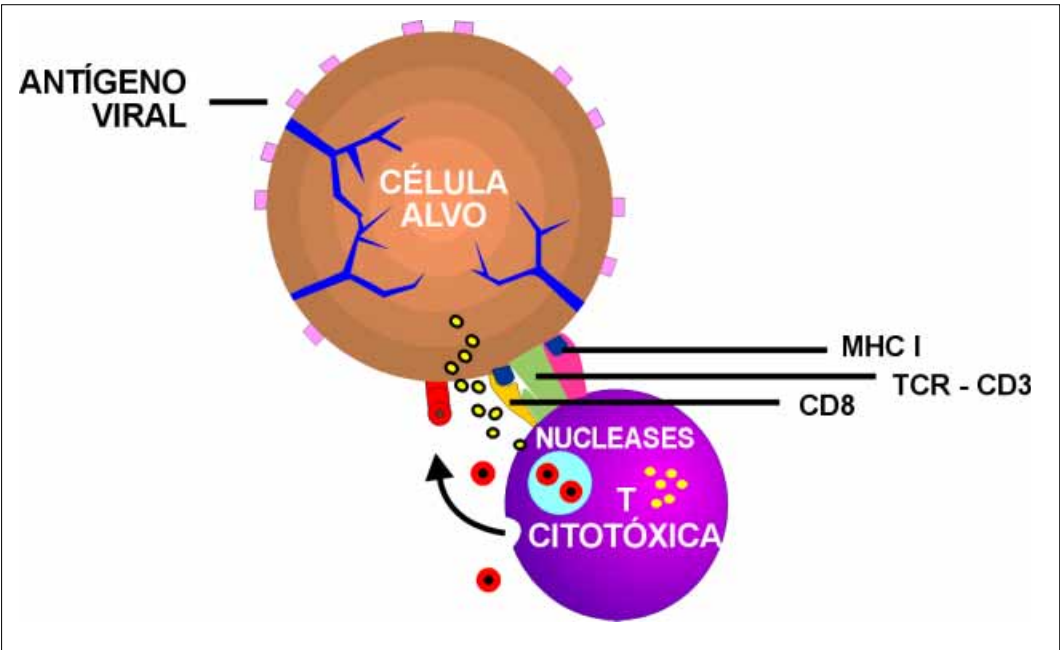



Fig. 29.10b — *Efetuação da resposta citotóxica.*

A fase efetora da resposta imunocelular é dependente primariamente de macrófagos ativados pelos linfócitos T CD4+, que por meio de suas enzimas promovem a destruição de patógenos intracelulares e amplificam a resposta inflamatória (vide Capítulo 25).

Os testes utilizados na avaliação da resposta imunocelular dividem-se basicamente em dois grupos: *in vivo* e *in vitro*.

Avaliação da Imunidade Celular por Testes *In Vivo*

Os testes cutâneos de hipersensibilidade tardia baseiam-se na administração de extratos antigênicos por via intradérmica com a finalidade de observar a reação inflamatória local. Esses testes avaliam a resposta anamnésica (de memória), que caracterizará a exposição prévia a um antígeno, como o PPD, candidina, tricofitina, varidase (estreptoquinase-estreptodornase), toxóide tetânico ou de caxumba, entre inúmeros outros.

Na avaliação da responsividade a novos antígenos, pode-se utilizar testes como o dinitroclorobenzeno (DNCB), aplicado por via epicutânea inicialmente na concentração de 2% com a finalidade de sensibilização, e depois de duas a quatro semanas aplica-se novamente na concentração de 0,1% para avaliação da resposta imune de hipersensibilidade tardia. Entretanto, a sensibilização cutânea pode resultar na formação de lesões de pele em crianças e a aplicação de testes *in vitro* substituíram este tipo de teste.

Essa avaliação apresenta grande importância devido ao fato de verificar a resposta imunocelular como um todo, desde a fase aferente (fagocitose e apresentação do antígeno) passando pela amplificação da resposta e pela fase eferente (citotoxicidade e lise da célula-alvo). Outra vantagem é o custo reduzido. Por outro lado, aproximadamente 10% dos indivíduos normais não apresentam resposta de hipersensibilidade à administração dos antígenos a despeito de terem resposta imunocelular adequada ao antígeno.

Avaliação da Imunidade Celular por Testes *In Vitro*

Os grandes avanços decorrentes do desenvolvimento das técnicas de biologia molecular e da síntese de anticorpos monoclonais permitiram a caracterização de populações diversas de linfócitos T, B e de células citotóxicas naturais (NK). O outro grupo de ensaios importantes na avaliação da imunidade compreende a avaliação funcional desses tipos celulares.

Quantificação das Populações de Células

Essas populações de células podem ser quantificadas através de microscopia de fluorescência ou por citometria de fluxo, utilizando-se anticorpos marcados com corantes fluorescentes (Figs. 29.11a e 29.11b). A quantificação das células envolvidas nos diversos tipos de reações imunológicas fornecem relevantes conhecimentos sobre as doenças caracterizadas por: imunodeficiências; auto-imunidade; doenças infecciosas; neoplasias e transplantes. Além do sangue periférico, tais ensaios podem ser realizados em cortes de tecido ou aspirados, como os de medula óssea.

É importante ressaltar que a quantificação das células não permite a caracterização funcional das mesmas, ou seja, é fundamental a realização de ensaios funcionais para que se possa avaliar com precisão a competência imunológica na avaliação clínica de pacientes.

Devido ao fato de aproximadamente 70% a 80% dos linfócitos serem células T, a simples observação de linfopenia ao leucograma nos sugere que exista déficit quantitativo dessas células. Além disso, alterações no número, assim como no fenótipo dos leucócitos e, até mesmo, das plaquetas, podem nos sugerir diagnósticos de algumas doenças em particular, como, por exemplo, a disgenesia reticular, forma de imunodeficiência combinada grave (IDCG — SCID) que carece de todas as linhagens celulares de origem mielóide e linfóide, a síndrome de Chédiak-Higashi, que apresenta leucócitos com grânulos gigantes ou a síndrome de Wiskott-Aldrich, que apresenta plaquetopenia com plaquetas de tamanho reduzido.

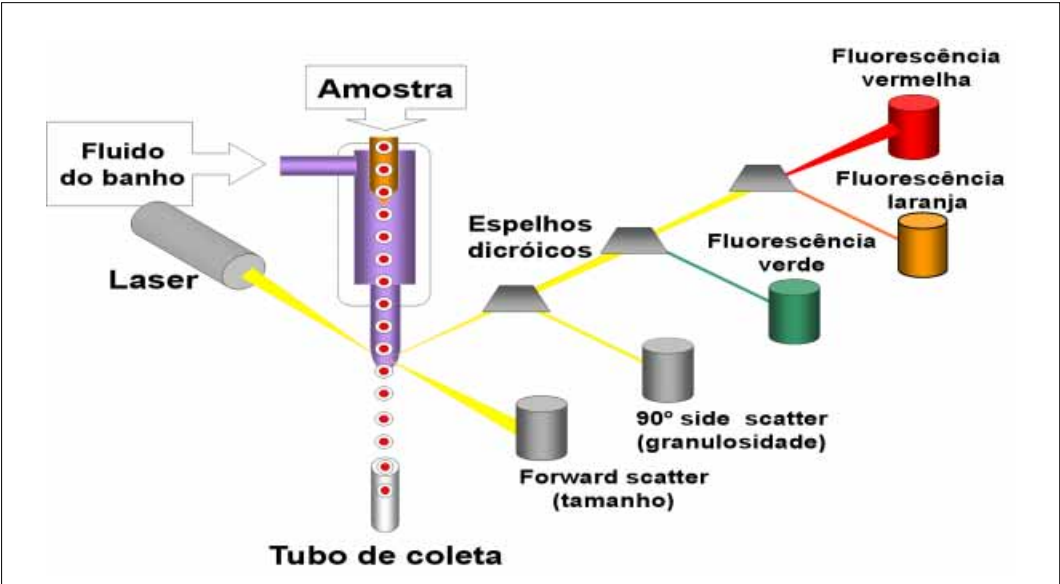



Fig. 29.11a — *Princípio da identificação das células pela citometria de fluxo.*

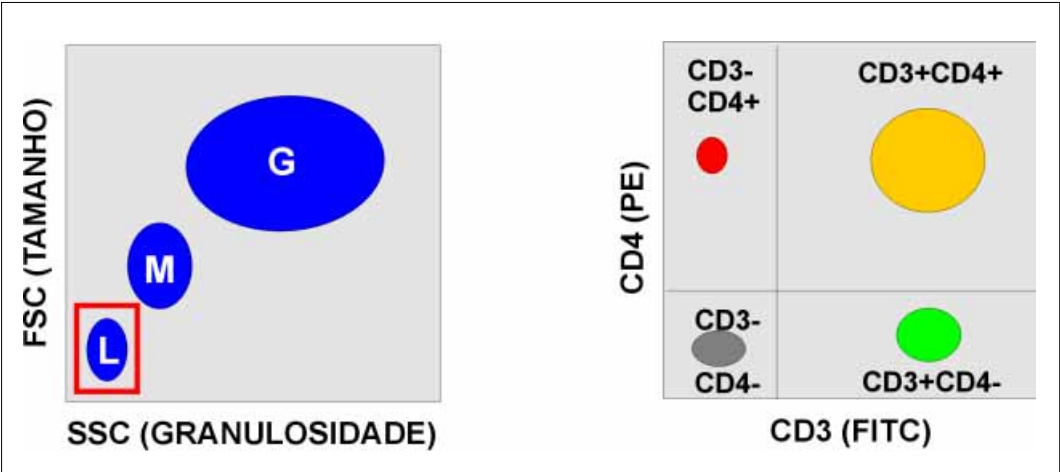



Fig. 29.11b — *Esquema mostrando os gráficos obtidos em citometria de fluxo.*

Os ensaios de fenotipagem celular no sangue periférico nos permitem identificar células com diferentes funções, a saber: linfócitos B (expressam CD19, CD20); linfócitos T (CD3+) de auxílio (*helper*) usualmente CD4+, e linfócitos T citotóxicos, geralmente CD8+; células NK, caracterizadas pela presença de CD56 e CD16. A mera quantificação dessas células também já nos direciona para alguns diagnósticos em particular, por exemplo: déficit de células T (CD4+ e CD8+) com células B e NK em número normal (IDCG autossômica recessiva por deficiência do receptor de IL-7). Outros diagnósticos podem ser sugeridos através da fenotipagem de linfócitos (vide Capítulos 33 e 35).

Avaliação Funcional de Linfócitos T *In Vitro*

A avaliação funcional de linfócitos T *in vitro* é usualmente realizada por meio de ensaios dependentes de proliferação celular, realizado com suspensões de células mononucleares obti-

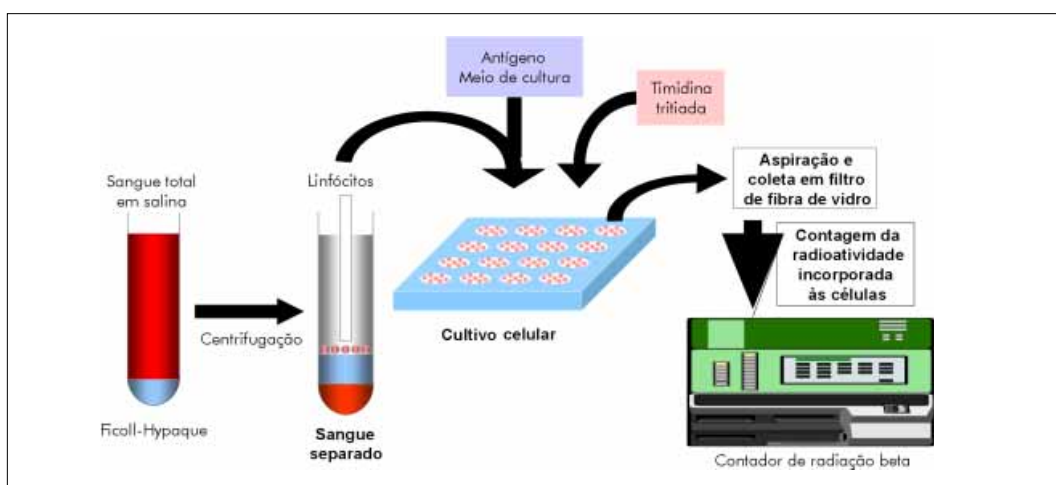



Fig. 29.12 — *Teste de estimulação linfocitária.*

das a partir da separação por centrifugação em gradientes de densidade de Ficoll-Hypaque (Fig. 29.12). Essas suspensões celulares compreendem monócitos, linfócitos e células NK.

A partir dessas suspensões celulares, estimula-se com substâncias mitogênicas, como lectinas (p. ex.: fito-hemoaglutinina (PHA) e concanavalina-A (Con-A), que estimulam linfócitos T, ou o mitógeno do *pokeweed* (PWM) e o *Staphylococcus aureus* Cowan 1 (SaC 1), que estimulam linfócitos B de forma dependente ou independente dos linfócitos T, respectivamente). Além desses mitógenos, pode-se utilizar anticorpos monoclonais direcionados, por exemplo, ao CD3, que induzirão atividade proliferativa específica sobre os linfócitos T maduros. É importante ressaltar que todos esses estímulos são inespecíficos. Por outro lado, pode-se utilizar estímulos específicos, como aloantígenos, quando se deseja avaliar a responsividade a enxertos, assim como antígenos solúveis ou mesmo peptídeos antigênicos, que irão garantir uma avaliação mais fidedigna da função dos linfócitos T (Fig. 29.13).

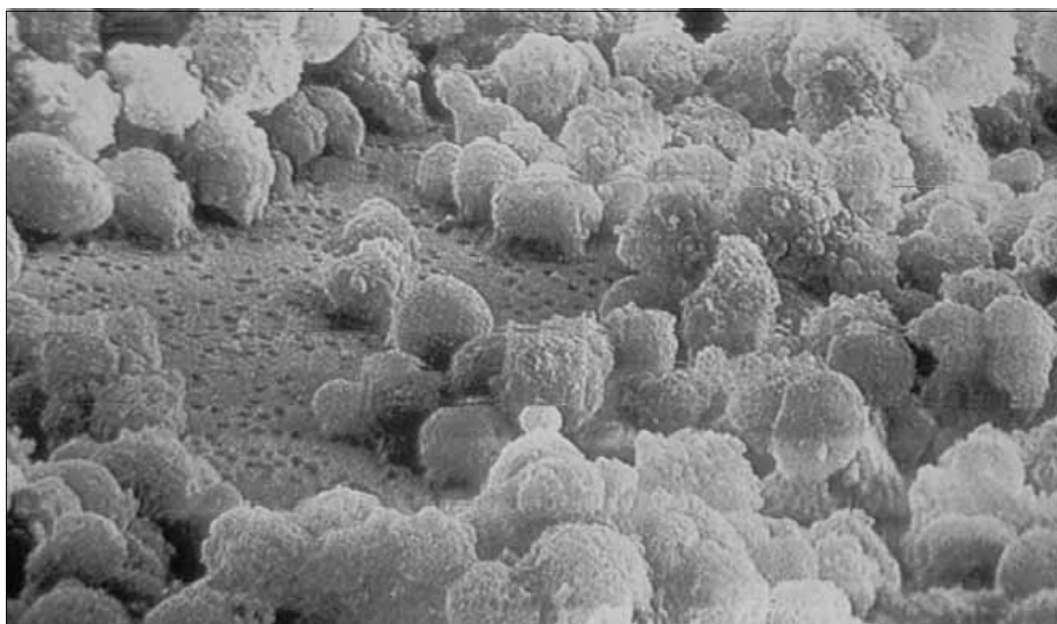



Fig. 29.13 — *Teste de estimulação linfocitária: proliferação de linfócitos.*

Dessa forma, pacientes com distúrbios mais graves da imunidade celular apresentam, além de depressão quantitativa do número de células, resposta proliferativa reduzida à estimulação por mitógenos e antígenos. Por outro lado, portadores de distúrbios mais seletivos da imunidade celular, como os portadores de candidíase mucocutânea crônica, apresentam redução específica da resposta a antígenos de cândida. É importante ressaltar que esses testes apresentam fundamental importância na avaliação das doenças caracterizadas por imunodeficiências, visto que nos provêm dados fundamentais para a compreensão do tipo e grau de distúrbio apresentado pelos pacientes em particular.

Ensaios de Síntese de Citocinas

Ensaios de síntese de citocinas após estímulos similares — por mitógenos ou antígenos — nos mostram a capacidade de comunicação intercelular, fenômeno fundamental para o funcionamento do sistema imunitário. Esses fatores tróficos podem ser quantificados por meio de ensaio imunoenzimático (ELISA) em sobrenadantes de cultura celular, mas também por ELISPOT (Fig. 29.14), que determinará os clones produtores de citocinas, ou mesmo por citometria de fluxo após permeabilização da membrana citoplasmática, permitindo a quantificação das células produtoras de cada citocina em particular. Além dessas técnicas que permitem a quantificação da proteína produzida, exames baseados em PCR (reação em cadeia da polimerase) possibilitam a quantificação do RNA mensageiro específico (Fig. 29.15).

Avaliação da Função Efetora das Células

Além das funções de ativação e amplificação da resposta de linfócitos T, pode-se avaliar também a função efetora dessas células. Existe uma correlação fenótipo-função entre os linfócitos T que, ao menos em um determinado momento, tende a ser monofuncional, embora possa mudar no decorrer do tempo. Uma resposta de linfócitos T induzida por um antígeno *in vivo* indubitavelmente envolve esses subtipos de linfócitos T atuando sozinhos ou em conjunto. O resultado final é uma série de mudanças celulares e humorais que ocorrem no local da estimulação antigênica. Com a finalidade de avaliar a capacidade citotóxica dos linfócitos T utiliza-se testes que demonstram a lise de células-alvo específicas por meio da liberação de

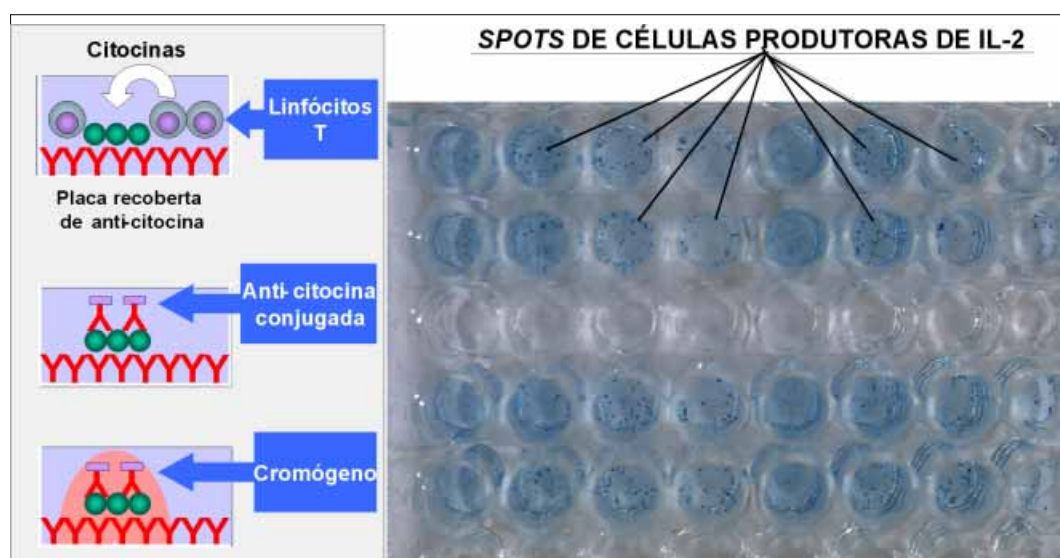



Fig. 29.14 — *Detecção de células produtoras de citocinas através de ELISPOT.*

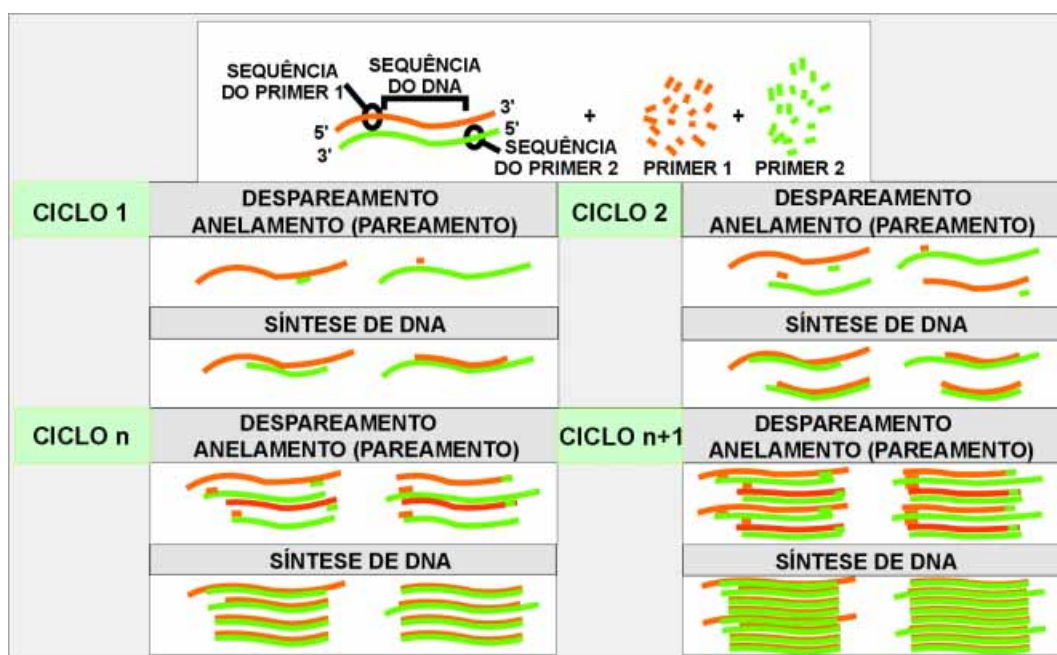



Fig. 29.15 — *Reação de amplificação de DNA (PCR)* .

marcadores como o cromo-51 radiativo, que pode ser quantificado por meio de contadores de radiação gama (Fig. 29.16). Outras técnicas, como as que avaliam alterações da membrana das células-alvo, podem ser utilizadas com esse intuito.

A imunidade celular "inespecífica" exercida pelas células citotóxicas naturais (NK), apresenta a capacidade de reconhecimento de células neoplásicas ou infectadas por alguns patógenos, em particular os herpes-vírus. A atividade dessas células pode ser avaliada *in vitro* por meio da quantificação da citotoxicidade de células-alvo da eritroleucemia humana K-562, que não expressa moléculas do complexo de histocompatibilidade de classe I e é dessa forma reconhecida como célula estranha ao sistema imunológico (Fig. 29.16).

Conclusão

Além desses testes quantitativos e qualitativos descritos, podem ser necessários exames subseqüentes nos casos onde os resultados de ensaios especializados, diagnóstico molecular específico ou testes genéticos possam apontar uma imunodeficiência, melhorar a terapêutica ou definir aconselhamento genético para o paciente ou membros da família. Métodos moleculares são também empregados no diagnóstico de imunodeficiências secundárias, como por exemplo na infecção pelo HIV.

Dessa forma, podemos concluir que as novas ferramentas de investigação imunológica e genética nos permitem avaliar de forma aprofundada os defeitos existentes nas imunodeficiências, sejam elas primárias ou secundárias. Assim, um conjunto de profissionais, que inclui o médico generalista e o imunologista clínico, além de outros consultores como os geneticistas, deve ser envolvido no diagnóstico, aconselhamento, tratamento e cuidado de pacientes portadores de imunodeficiências no decorrer do tempo. É importante ressaltar que a despeito do fato das imunodeficiências primárias serem doenças raras, o seu conhecimento e investigação adequados permite um melhor diagnóstico e conseqüentemente um tratamento adequado para esses distúrbios usualmente graves que, se não reconhecidos rápida e eficientemente, apresentam elevada morbidade e mortalidade.

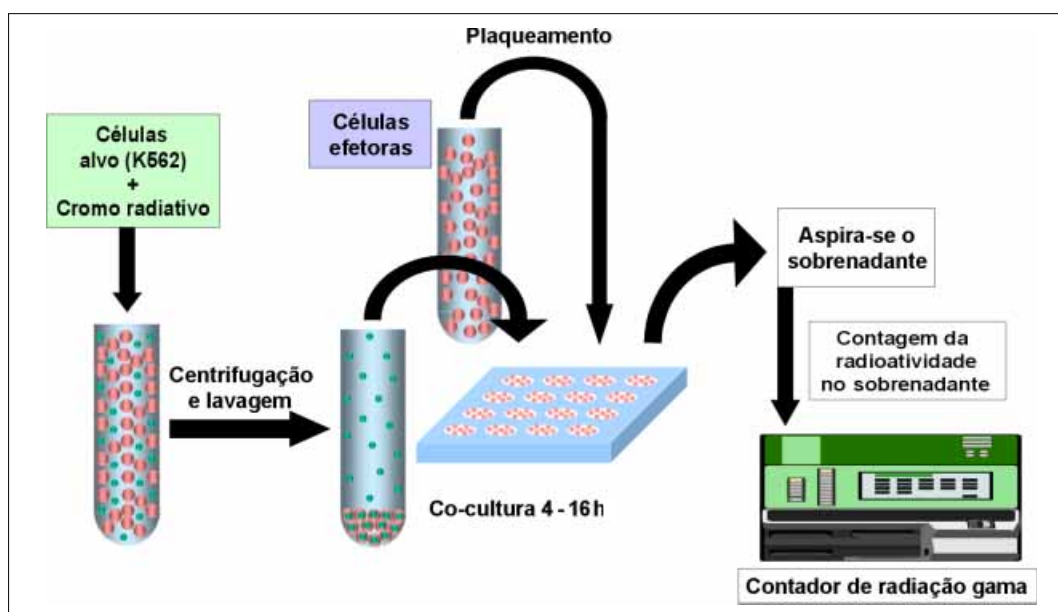



Fig. 29.16 — *Ensaio de citotoxicidade por células NK.*

AVALIAÇÃO DA IMUNIDADE MEDIADA POR FAGÓCITOS

A avaliação das funções fagocitárias é uma prática restrita a poucos laboratórios. Os ensaios existentes são, em sua maior parte, laboriosos e limitados quanto ao número de amostras analisadas num mesmo teste, necessitando também de profissional muito especializado. Estes fatores elevam o custo operacional dos exames. Desta forma, faz-se necessário o estabelecimento de critérios que permitam uma triagem inicial dos casos com suspeita clínica de deficiência ligada aos fagócitos antes de seu encaminhamento para avaliação destas células por métodos mais avançados. É aconselhável associar exames hematológicos e bioquímicos mais simples com algumas características clínicas, que, em certos casos, possibilitam fechar o diagnóstico ou pelo menos orientar o clínico na solicitação de testes específicos para a identificação de determinadas anomalias (Fig. 29.17) (vide Capítulo 36).

HEMOGRAMA, MIELOGRAMA E EXAMES NÃO-ESPECÍFICOS

Esfregaços de sangue que revelam inclusões lisossomais gigantes intracelulares em leucócitos polimorfo e mononucleares apontam para o diagnóstico da síndrome de Chédiak-Higashi (SCH) em crianças com albinismo parcial, anormalidades no sistema nervoso central e infecções estafilocócicas recorrentes.

Leucocitose persistente em criança com infecções recorrentes, periodontite e história de queda tardia de cordão umbilical são aspectos sugestivos da deficiência de glicoproteínas de superfície do complexo CD11/CD18 (*leukocyte adhesion deficiency* — LAD-1); neste caso, cabe conduzir o paciente à avaliação funcional dos fagócitos e à quantificação da expressão dessas moléculas nos leucócitos por meio de citometria de fluxo, como será apresentado mais adiante.

O diagnóstico da deficiência de grânulos específicos (DGE) em crianças com infecções recorrentes pode ser sugerido ao se constatar, por observação em microscópio comum, ausência desses grânulos em neutrófilos corados pelo corante de Wright e com núcleo bilobulado (à semelhança da anomalia de Pelger-Huet). Níveis reduzidos de fosfatase alcalina observados

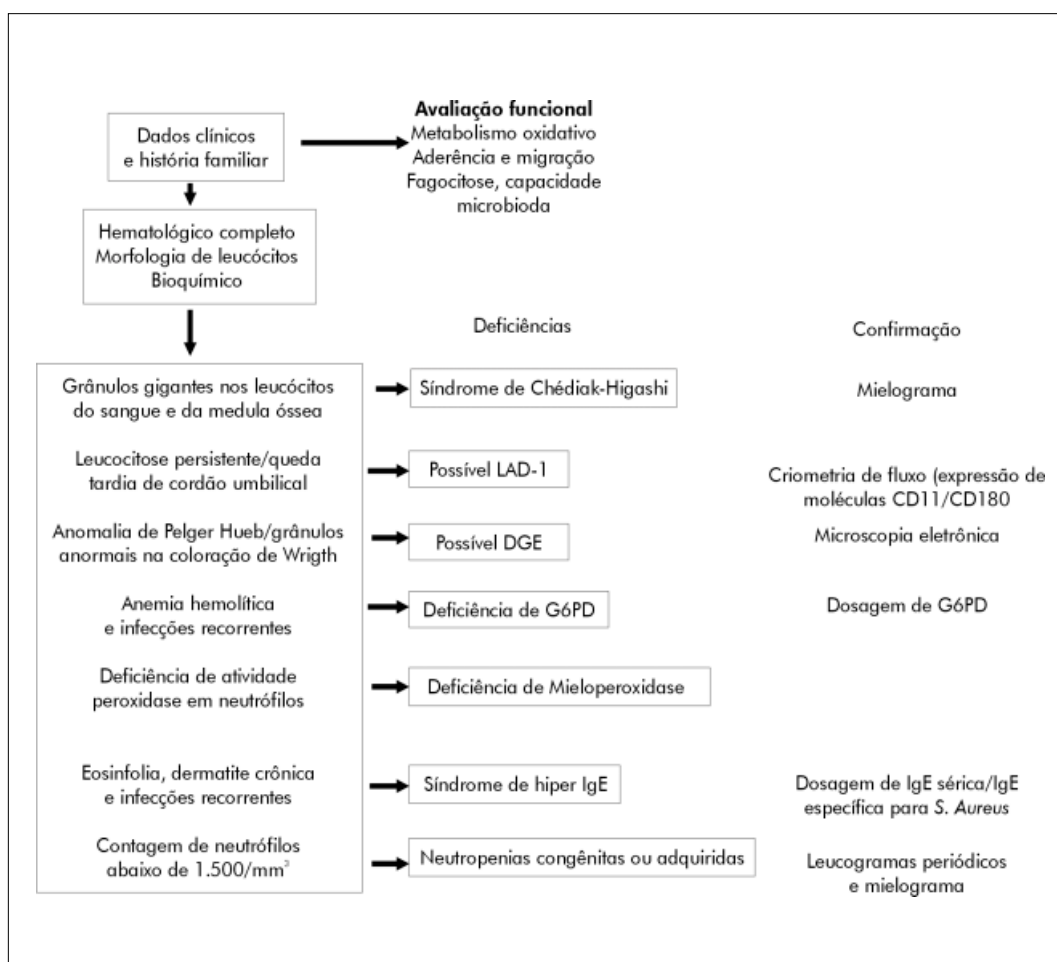



Fig. 29.17 — *Esquema básico de avaliação de fagócitos. Considerando as manifestações clínicas e história familiar, observa-se, à esquerda, distúrbios que podem ser diagnosticados com base em exames hematológicos e/ou testes citoquímicos e bioquímicos convencionais, independente de avaliação funcional dos fagócitos. Outras deficiências requerem avaliação das funções aqui representadas, antes de se obter o diagnóstico definitivo. Abreviações: LAD —* leukocyte adhesion deficiency; *DGE — deficiência de grânulos específicos; G6PD — glicose-6-fosfato desidrogenase, hiper IgE (imunoglobulina E).*

por testes citoquímicos podem reforçar a suspeita da DGE; contudo, sua confirmação por meio de microscopia eletrônica é importante. Em conjunto com estes estudos morfológicos preliminares, é possível quantificar bioquimicamente ou imunologicamente a lactoferrina, a proteína ligante de B_{12} e defensina, que estão significativamente reduzidas na DGE.

A deficiência de G6PD (glicose-6-fosfato desidrogenase) também pode ser considerada, antes de uma avaliação funcional de fagócitos, nos casos de anemia congênita não esferocítica associada à alta freqüência de infecções; a anomalia pode ser confirmada pela determinação do nível de atividade de G6PD em homogeneizados de neutrófilos.

Infecções recorrentes por *Candida* em portadores de diabetes *mellitus* podem estar associadas à deficiência de mieloperoxidase nos grânulos azurófilos dos neutrófilos. A atividade enzimática pode ser avaliada por meio de teste citoquímico em esfregaços de sangue ou por espectrofotometria, utilizando peróxido de hidrogênio exógeno e um cromógeno (por ex.: diaminobenzidina, 4-cloro-1-naftol). Metodologias automatizadas, com base em citometria de fluxo, permitem examinar grande número de amostras em pouco tempo.

Como grande parte das neutropenias é derivada de alterações da medula óssea, é fundamental a avaliação periódica dos leucócitos medulares e do sangue periférico, com ou sem administração de fatores de crescimento celular, para identificar deficiências quantitativas primárias como neutropenias cíclicas, agranulocitose congênita (síndrome de Kostmann), entre outras. Fatores extrínsecos à medula óssea também devem ser pesquisados em casos de atividade medular normal, como auto-anticorpos contra neutrófilos, distúrbios metabólicos, como doença de estoque de glicogênio tipo 1B, e neoplasias.

A síndrome da hiper IgE pode ser diagnosticada antes da avaliação funcional dos fagócitos em casos de dermatites crônicas (não atópicas) e infecções recorrentes, principalmente por *Staphylococcus aureus*. Os níveis de IgE sérica nestes casos pode variar de 2.150 a 90.000UI/ml, sendo em média acima de 20.000UI/ml, e acentuada eosinofilia é comumente observada. A maior parte das imunoglobulinas E é específica para esta bactéria.

Avaliação Funcional dos Fagócitos

A avaliação funcional dos fagócitos tem como ponto de partida alterações bem definidas de determinadas atividades celulares que caracterizam certas anomalias, como por exemplo a doença granulomatosa crônica (DGC), cujo defeito básico se encontra na atividade metabólica oxidativa e, conseqüentemente, na dificuldade dos fagócitos de destruírem patógenos catalase-positivos. Dos diferentes procedimentos de avaliação funcional de leucócitos que serão comentados, um deles, o teste citoquímico de redução do nitro tetrazólio azul (NBT — *nitroblue tetrazolium*), que, por ser simples, rápido e pouco oneroso, está entre os exames iniciais de triagem para diagnóstico de distúrbios primários de fagócitos. É o primeiro exame solicitado para casos de infecções recorrentes por *Staphylococcus aureus*, sendo teste de referência na identificação inicial de DGC.

Assim, a avaliação inicial dos fagócitos pode ser resumida em:

— hematológico completo;
— contagem periódica dos leucócitos do sangue (nas neutropenias);
— morfologia de leucócitos em esfregaços corados (incluindo corante de Wright);
— teste citoquímico do NBT;
— coloração citoquímica para peroxidase;
— dosagem de G6PD (quando há anemia hemolítica);
— dosagem de IgE sérica (quando há dermatite).

Feita uma avaliação prévia dos pacientes, como esquematizado, o próximo passo é a confirmação do diagnóstico de algumas anomalias por meio de testes mais avançados de estudo funcional dos fagócitos, de identificação de moléculas expressas na membrana externa ou no citosol e, se necessário, de técnicas de biologia molecular.

Existe uma grande variedade de métodos para avaliação funcional de fagócitos, o que nos permite verificar desde a atividade metabólica oxidativa, a capacidade de aderência e de agregação, a mobilidade e deformabilidade, fagocitose e degranulação, até a capacidade microbicida, tanto de neutrófilos quanto das células fagocitárias da linhagem mononuclear (Fig. 29.18).

A atividade metabólica oxidativa pode ser avaliada de diferentes maneiras, mas todas se fundamentam na detecção e/ou quantificação de produtos intermediários ou finais da ativação do sistema NADPH oxidase (Fig. 29.19).

Teste Citoquímico do NBT, Quimioluminescência e Citometria de Fluxo para Avaliar a NADPH Oxidase

O teste citoquímico do NBT tem sido, há mais de três décadas, o método de referência para triagem da doença granulomatosa crônica, sendo aprimorado para identificação de porta-

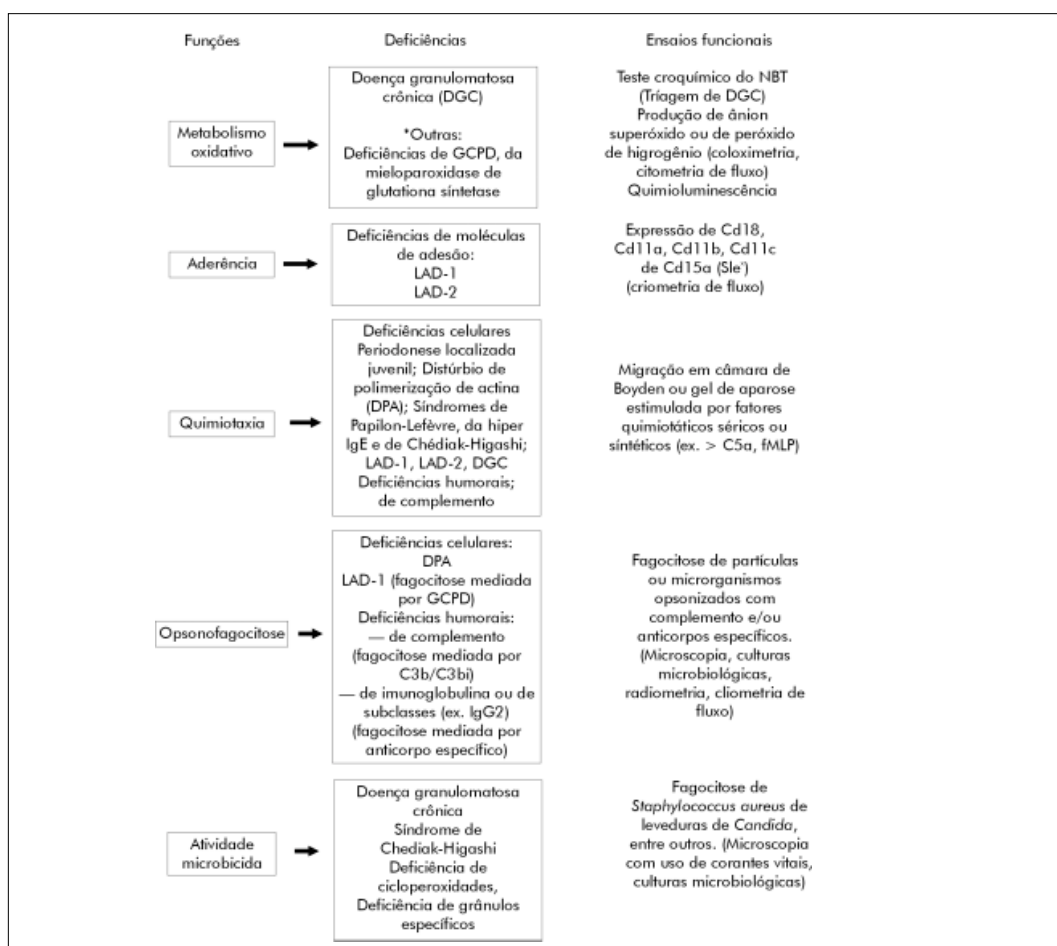



Fig. 29.18 — *Funções fagocitárias comprometidas nas principais deficiências primárias e métodos de avaliação. Outras deficiências que podem apresentar alterações da atividade metabólica oxidativa.*

doras da forma ligada ao cromossomo X e de variantes dos subtipos conhecidos desta anomalia. O NBT é soluto de coloração levemente amarelada que, ao ser reduzido no interior dos fagócitos pelo ânion superóxido, forma precipitados (cristais de formazana) de cor azul-escura, facilmente visíveis nos neutrófilos e monócitos em microscópio comum (Fig. 29.20). Utilizando-se estímulo celular com acetato mirístico de forbol (*phorbol myristate acetate* — PMA), praticamente 100% dos fagócitos do sangue periférico de indivíduos normais reduzem intensamente o NBT. Células de pacientes com DGC usualmente não reduzem este composto, exceto algumas raras variantes desta anomalia que podem apresentar leve redução, perceptível pela presença de pequenos cristais de formazana, distribuídos difusamente na célula. Considerando o potencial de estimulação do PMA e a possibilidade de observação direta das células, podemos contar com esta modalidade do teste do NBT estimulado para identificação de mães portadoras da forma de DGC ligada ao cromossomo X.

Embora utilizado com menor freqüência em laboratório clínico, o ensaio de quimioluminescência, que detecta a emissão de fótons, ampliada pelo uso de luminol, é muito sensível para a avaliação da atividade metabólica oxidativa e faz uso de equipamentos específicos como espectrofotômetro de cintilação beta ou quimioluminômetro. Contudo, a detecção do ânion superóxido é importante como teste confirmatório. Este radical pode ser detectado por colorimetria, através da redução de ferricitocromo c exógeno, ou por quantificação de fluorescência

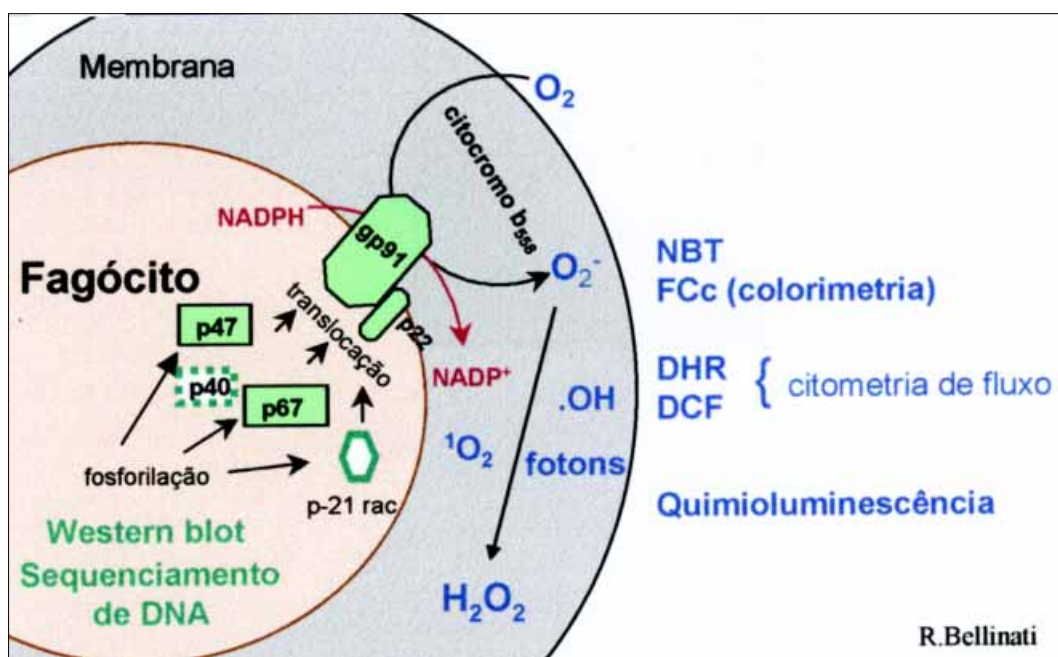



Fig. 29.19 — *Metabolismo oxidativo, métodos de avaliação e de identificação dos tipos de DGC. Ânion superóxido (O_2–), peróxido de hidrogênio (H_2O_2), oxigênio singlete ($1O_2$), radical hidroxila (.OH), nicotinamida-adenina dinucleotídeo fosfato reduzida (NADPH) e oxidada (NADP+); proteínas do citosol associadas ao sistema NADPH oxidase (p47 phox, p67 phox, p40 phox e p-21 rac), proteínas do citocromo b 558 (gp 91 phox e p22 phox), NBT* (nitroblue tetrazolium), *FCc (ferricitocromo c), DHR (diidrorodamina), DCF (diclorofluoresceína).*

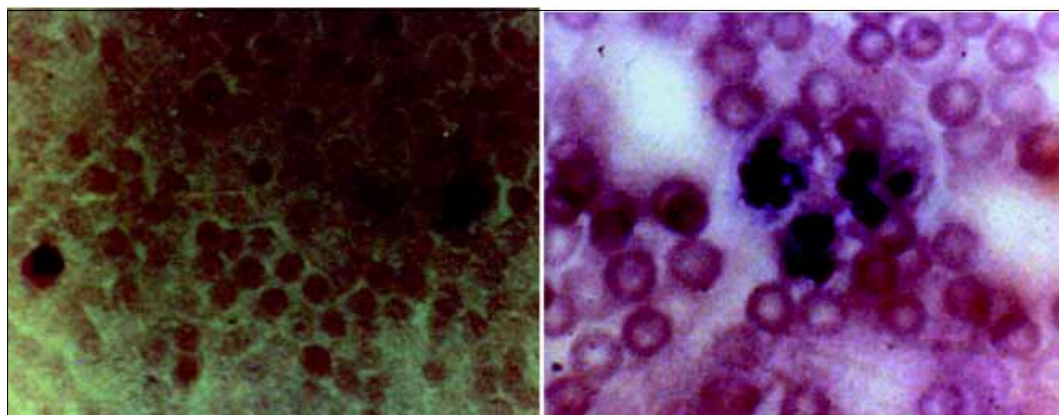



Fig. 29.20 — *Teste citoquímico de redução do NBT em sangue total estimulado com PMA* (phorbol myristate acetate). *Fotos (esquerda) de neutrófilos de indivíduo adulto sadio e (direita) de neutrófilos de um caso diagnosticado como variante de doença granulomatosa crônica ligada ao cromossomo X (que apresenta níveis reduzidos de expressão da glicoproteína gp91) mostrando reação fracamente positiva de redução do NBT. Esfregaços de sangue total corados com Leishman — observação em microscópio comum (objetiva de imersão — aumento de 1.000 vezes).*

emitida pela redução de cromógenos por meio de citometria de fluxo em FACS (separador celular ativado por fluorescência). A última metodologia, por permitir identificar diferentes populações celulares, pode detectar variantes de DGC, com fraca resposta metabólica oxidativa e portadores. O uso do fluorocromo diidrorodamina 123 (DHR) ou diclorofluoresceína permite ampliar em 1.000 vezes a magnitude do *burst* respiratório de células individuais, aumentando a sensibilidade do método para este fim.

A confirmação e classificação da DGC dependem de exames especiais que se fundamentam em métodos imunoquímicos e de biologia molecular. A avaliação fenotípica baseada na identificação e análise quantitativa das moléculas gp91 phox, p22 phox, p47 phox e p67 phox por *western blot* possibilita confirmar a origem da falha metabólica e classificar os pacientes dentro dos subtipos de DGC ligados ao cromossomo X ou de herança autossômica recessiva. A atual tecnologia de biologia molecular e os recentes avanços no entendimento da base genética da DGC permitem que se faça o diagnóstico pré-natal preciso em famílias que já têm casos desta anomalia, analisando o DNA fetal. O seqüenciamento do cDNA ou DNA genômico se faz necessário, dependendo do caso, para identificar mutações nos genes que codificam uma das proteínas envolvidas no metabolismo oxidativo, principalmente gp 91 phox, p22 e p47, onde há maiores ocorrências de mutações pontuais (vide Capítulo 36).

Testes de Adesão, Agregação e Expressão das Glicoproteínas CD11/CD18

A capacidade de aderir a superfície de vidro, plástico ou de monocamadas de células endoteliais *in vitro* pode ser avaliada, representando forma indireta de se pesquisar LAD-1. As células endoteliais preferencialmente utilizadas são provenientes de cordão umbilical humano, cultivadas *in vitro*. O teste de aderência pode ser feito em lamínulas de vidro ou em placas de cultura celular, com células ativadas ou não. Após um período estabelecido de incubação dos leucócitos (neutrófilos ou monócitos) sobre as superfícies referidas e de lavagens sucessivas para retirar células livres, a quantificação das células que permanecem aderidas pode ser feita por espectrofotometria, utilizando colorações citoquímicas diversas, inclusive para peroxidase. A inabilidade dos neutrófilos de aderirem a células endoteliais ativadas com IL-1 (que expressam selectina E) ou à selectina E recombinante, selectina P purificada de plaqueta ou selectina P expressa em células endoteliais de cordão umbilical humano ativadas com histamina (HUVEC) é característica da LAD-2.

O teste de agregação de neutrófilos ativados, embora menos utilizado, também pode conduzir à suspeita de deficiência de LAD, quando alterado. Este pode ser efetuado por turbidimetria, medindo modificações da absorbância da luz a 440nm após incubação dos neutrófilos com agentes ativadores, como por exemplo o N-peptídeo sintético formilado (fMLP-formil-metionil-leucil-fenilalanina).

Ao serem constatadas alterações nestas avaliações, a confirmação de LAD deve ser feita verificando-se a expressão nos leucócitos das glicoproteínas do complexo CD11/CD18 (para LAD-1), antes ou após ativação das células, preferencialmente com citocinas como TNF (ou a presença da molécula Sialil Lewis X (sLeX), para LAD-2. O método mais sensível e específico para o diagnóstico no momento é o que utiliza reação de imunofluorescência com anticorpos monoclonais marcados com fluorocromos, específicos para as subunidades (CD18) e (CD11a, Cd11b e Cd11c) do complexo CD11/CD18 ou para sLeX, efetuando-se a análise por citometria de fluxo em FACS. A confirmação e classificação da LAD-1 têm sido baseadas na detecção do defeito no gene (cromossoma-21), considerando o nível de mRNA para CD18, o nível e tamanho da proteína precursora de CD18 e do fenótipo resultante.

Atividade Quimiotática

A quimiotaxia de fagócitos é uma função muito avaliada já que está comprometida na maioria das deficiências primárias do sistema fagocitário, mesmo quando outras alterações funcionais são mais relevantes. Assim, verifica-se atividade quimiotática deficiente em: distúrbio de polimerização da actina (DPA), periodontite localizada juvenil (PLJ), LAD-1, LAD-2, síndrome de Chédiak-Higashi (CH), deficiência de grânulos específicos (DGE), síndrome da hiperimunoglobulina E (hiper IgE) e até na doença granulomatosa crônica.

Existem inúmeras variações metodológicas para o estudo da quimiotaxia, utilizando como fatores quimiotáticos, desde derivados de ativação de complemento, como C5a, citocinas como IL-8, leucotrieno LTB4 e o fMLP, entre os mais empregados. Os métodos mais conhecidos se baseiam na migração dos leucócitos em câmaras bicompartimentalizadas (câmaras de BOYDEN) através de microporos de membranas de éster de celulose ou em gel de agarose. Migração através de monocamada de células endoteliais venosas de cordão umbilical humano, cultivadas *in vitro*, também tem sido muito utilizada em laboratórios com mais recursos. Vários procedimentos têm sido propostos para a leitura dos resultados de quimiotaxia em câmaras de Boyden, baseando-se em técnicas radiométricas (marcando os leucócitos com radioisótopos) ou diferentes formas de leitura microscópica, conforme as características da membrana utilizada. É freqüente o tipo de leitura em microscópio comum que avalia a distância percorrida através da membrana de éster de celulose (de espessura aproximada de 150μm e poros de 3μm desde a superfície onde as células são depositadas até o plano que corresponda ao último campo microscópico que mostra pelo menos duas células) (Figs. 29.21a, 29.21b, 29.21c).

Nos defeitos de polimerização da actina, tanto a quimiotaxia quanto a fagocitose estão seriamente comprometidas, independentemente do estímulo, o que conduz a uma avaliação direta desta atividade celular. A polimerização da actina G para F pode ser determinada em neutrófilos intactos, estimulados com fMLP, LTB4 ou PAF, por meio de metodologia adaptada para citometria de fluxo em FACS.

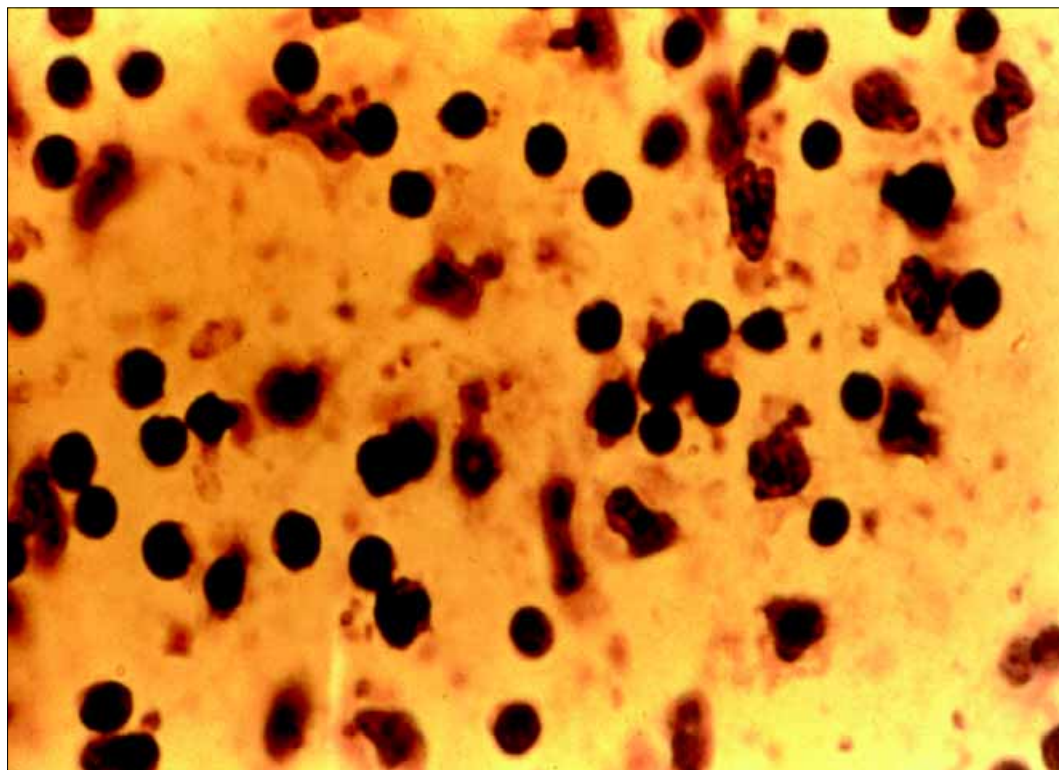



Fig. 29.21A — *Visualização de uma seqüência de campo ao microscópio comum mostrando a migração celular e as células deformadas. A) Primeiro campo, correspondente à superfície superior da membrana de éster de celulose, onde as células são depositadas.*

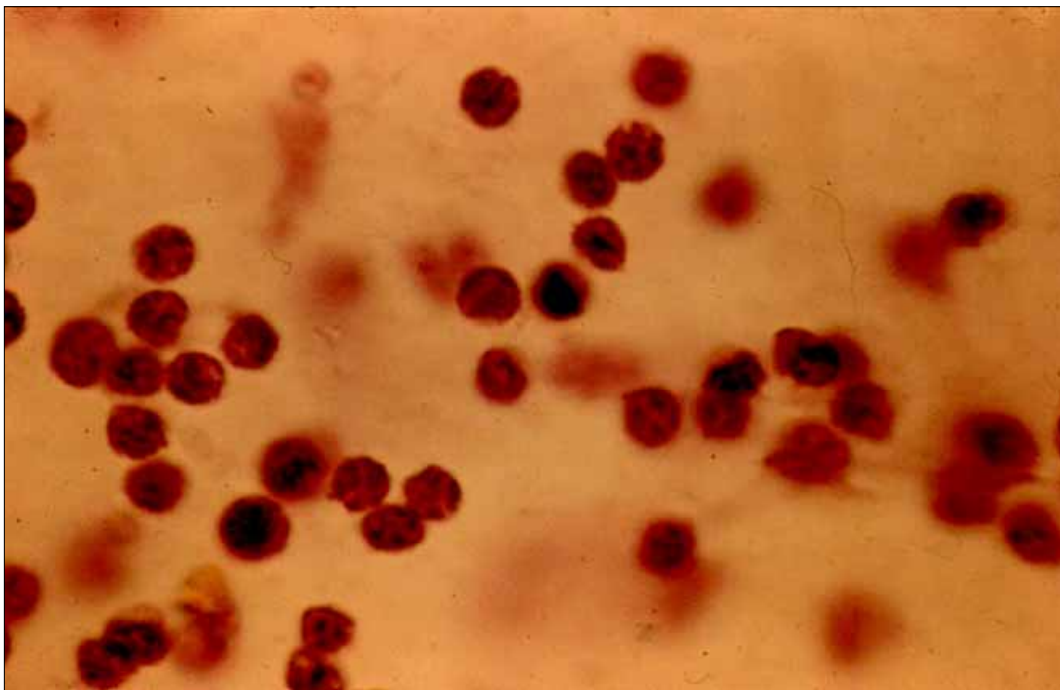



Fig. 29.21B — *Campos intermediários no interior da membrana, por onde as células migram.*

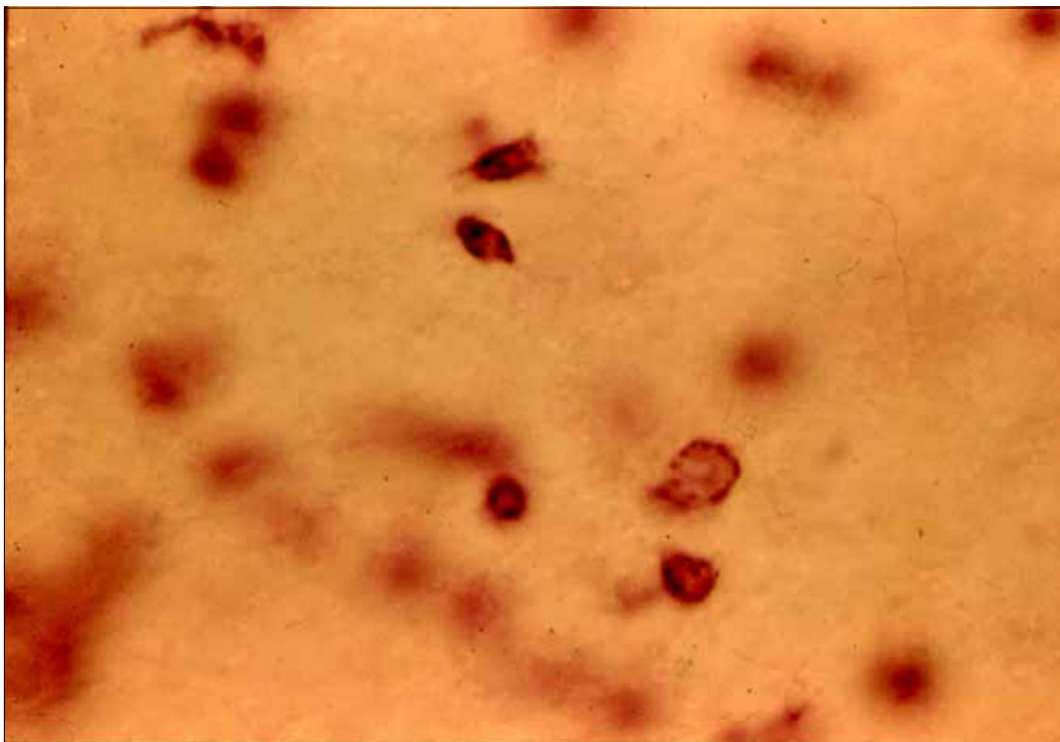



Fig. 29.21C — *Campos intermediários no interior da membrana, por onde as células migram.*

Fagocitose e Capacidade Microbicida

Existem muitas opções para avaliação da fagocitose, utilizando partículas de látex, zimosan, eritrócitos, agregados de IgG, mas os ensaios com microrganismos vivos encontram-se entre os mais completos por permitirem observações diretas da capacidade intrínseca das células de ingerir (atividade fagocitária) e de destruir (capacidade microbicida) uma variedade de patógenos. Considerando a importância do conteúdo dos grânulos lisossomais e azurófilos nos mecanismos microbicidas dos fagócitos, a degranulação deve ser eficiente. Esta função pode ser avaliada indiretamente, utilizando métodos bioquímicos para dosagem da atividade de algumas enzimas liberadas dos grânulos pelas células ativadas, como a beta-glicuronidase, proteína ligadora de B_{12} e lactato desidrogenase.

Apesar dos avanços tecnológicos atuais, enfatizamos que a avaliação direta da atividade microbicida dos fagócitos continua dependendo de técnicas microbiológicas de cultura ou leitura microscópica com uso de corantes vitais, como será referido adiante. Usualmente, esta atividade é avaliada por ensaios microbiológicos de cultura quantitativa em placas de fagócitos lisados após um período de incubação com o microrganismo alvo ou de sobrenadantes celulares, determinando-se a morte microbiana pelo decréscimo do número de unidades formadoras de colônias (*colony forming units* — CFU). Os microrganismos de escolha são aqueles de fácil cultivo *in vitro* e resistentes ao soro, mesmo em altas concentrações do mesmo, como espécies de *Staphylococcus*, *Escherichia coli* e leveduras de espécies de *Candida*.

Ensaios de fagocitose de *Staphylococcus aureus* são imprescindíveis para avaliação da atividade microbicida já que infecções por esta bactéria são as mais freqüentes na maioria das deficiências ligadas aos fagócitos. O uso do fluorocromo acridina laranja (AL) tem sido excelente alternativa para avaliação simultânea da ingestão e morte intracelular de microrganismos de forma simples e rápida. Observado sob luz ultravioleta o fluorocromo fluoresce na cor verde quando associado com ácido desoxirribonucléico (DNA) em fita dupla e na cor laranja ou vermelha quando associado a DNA despolimerizado ou em fita única, ou ao RNA. Com isto, o AL se presta a verificar viabilidade tanto de células procarióticas como de núcleos de células eucarióticas (Fig. 29.22). Apesar das facilidades oferecidas na leitura da fagocitose pela tecnologia de citometira de fluxo, com uso de microrganismos marcados com fluorocromos, esta modalidade de avaliação da fagocitose apenas permite confiabilidade na quantificação da ingestão; contudo, seu emprego está sendo muito difundido na avaliação da capacidade protetora de certas vacinas antibacterianas, como por exemplo a vacina antipneumocócica, por meio da determinação da atividade opsonofagocítica para estes microrganismos em soros de pacientes imunizados.

Conclusão

Considerando-se a avaliação da atividade funcional, enfatiza-se a versatilidade dos ensaios de quimiotaxia e de fagocitose por permitirem avaliação do soro quanto a presença de opsoninas e fatores quimiotáticos, sendo úteis ao esclarecimento de outras deficiências, não ligadas diretamente aos fagócitos, como por exemplo, as deficiências de componentes do sistema complemento e de imunoglobulinas.

Uma das limitações da avaliação qualitativa dos fagócitos de pacientes com infecções recorrentes é a necessidade de comparação dos mesmos com células de indivíduos sadios, analisados simultaneamente (controles do dia do teste), devido às variações ambientais às quais os ensaios laboratoriais estão sujeitos. Este é um problema comum de ensaios biológicos de maneira geral e se torna mais relevante quando se trata de avaliações em crianças pelas questões éticas que envolvem a utilização de controles da mesma faixa etária.

Diante dessas limitações, é importante que se estabeleça faixas de valores normais em adultos (os quais sempre serão os controles do teste) para cada método de avaliação de função

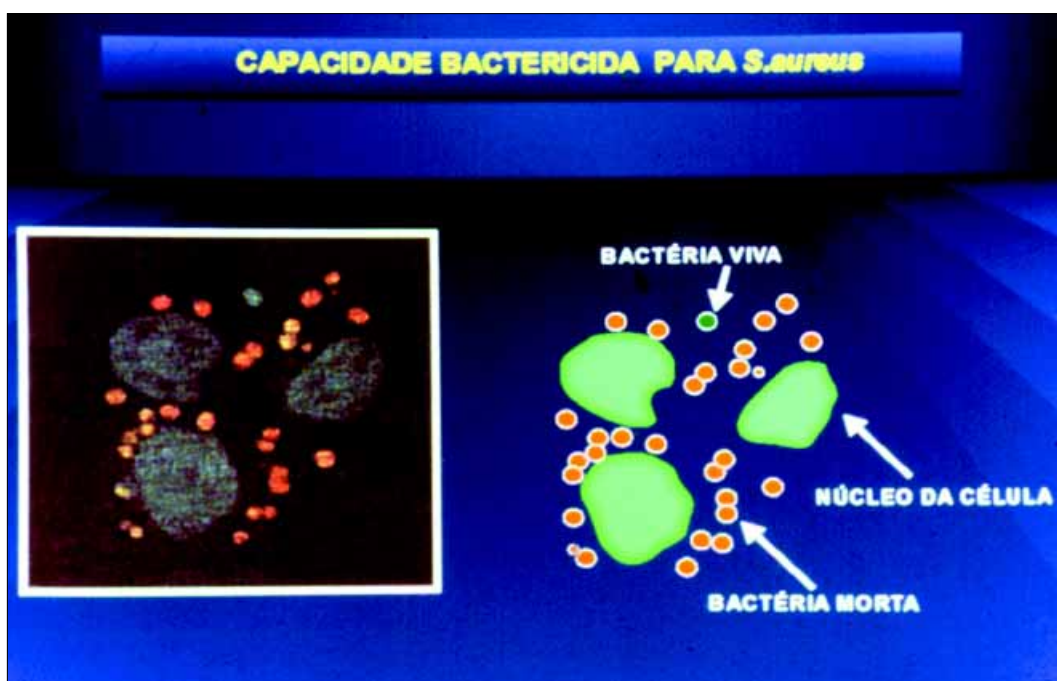



Fig. 29.22 — *Estudo da capacidade microbicida para* Staphylococcus aureus*: visualização da bactéria viva (cor verde) e da bactéria morta (cor laranja) intracelularmente. Utiliza-se o corante laranja de acridina.*

fagocitária e verificar o posicionamento dos resultados de crianças de diferentes faixas etárias dentro da distribuição dos valores dessas faixas normais.

AVALIAÇÃO DO SISTEMA COMPLEMENTO

O SISTEMA COMPLEMENTO

O sistema complemento (C) foi descrito no final do séc. XIX como sendo um fator sérico termolábil, inespecífico, necessário para "complementar" a lise de bactérias sensibilizadas por um componente termoestável e específico — os anticorpos. Atualmente, sabe-se que o C é constituído por um conjunto de mais de 30 proteínas solúveis e de superfície celular. A mobilização deste sistema desencadeia uma seqüência ordenada de reações entre os seus componentes levando ao aparecimento de diferentes funções biológicas importantes para a defesa do organismo, assim como para a mediação da resposta inflamatória. A capacidade de lisar bactérias e hemácias que foi, originalmente, a atividade atribuída ao C, continua sendo sua função mais conhecida até hoje. No entanto, muitas outras atividades biológicas foram subseqüentemente sendo atribuídas a este sistema. Entre elas, destacam-se a geração de fragmentos que agem como potentes mediadores da resposta inflamatória e exercem ação quimiotática sobre os fagócitos, a formação de opsoninas que têm um papel fundamental na proteção do hospedeiro contra infecções, a solubilização e remoção de complexos antígeno-anticorpo, a iniciação da resposta de anticorpos, a modulação da ativação dos linfócitos e o estabelecimento de memória imunológica.

As proteínas que constituem o C podem ser classificadas em efetoras, reguladoras e receptoras. Algumas características destas proteínas encontram-se relacionadas nas Tabelas 29.3, 29.4 e 29.5.

Tabela 29.3
Proteínas Efetoras do Sistema Complemento*

Componente	*Concentração Sérica (mg/100ml)#*	*Fragmentos de Clivagem*	*Atividade Biológica*
Via clássica			
C1q	7	—	Liga-se a complexos Ag-Ac e outros ativadores
C1r	3,4	—	Ativa C1s
C1s	3,1	—	Ativa C4 e C2
C4	60	C4a	Anafilatoxina
		C4b	Liga-se a membranas; ativa C2
C2	2,5	C2a	Liga-se a C4
		C2b	Enzima ativadora
C3	130	C3a	Anafilatoxina
		C3b	Faz parte das C3 e C5 convertases
		C3d, C3d,g	Opsonina
		C3e	Interage com CR1 (solubilização de imunocomplexos)
			Interage com CR2
			Induz leucocitose
Via alternativa			
Fator B	20	Ba	Fator quimiotático
		Bb	Sítio enzimático para C3bBb
Fator D	0,1		Cliva o fator B em Ba e Bb
Properdina	2,5		Estabiliza C3bBb
Via das lectinas			
MBP (*mannose binding protein*) ou MBL (*mannose binding lectin*)			Liga-se a manose
MASP-1 (*MBP-associated serine protease*)			Liga-se a MBP ou MBL
MASP-2			Liga-se a MBP ou MBL
Complexo de ataque à membrana *(MAC)*			
C5	8	C5a	Anafilatoxina, fator quimiotático
		C5b	Formação do MAC
C6	6	—	Parte do MAC
C7	5,5	—	Parte do MAC
C8	6,5	—	Parte do MAC
C9	6	—	Parte do MAC

**Adaptado de Whaley, 1997.*
#Valor médio para adultos normais.

A cascata de reações do C pode ser ativada através de três diferentes vias: a via clássica (com os componentes C1q, C1r, C1s, C4, C2 e C3) dependente de complexos antígeno-anticorpo para a sua ativação; a via alternativa (cujos componentes são o fator B, Fator D, C3 e properdina), geralmente ativada na superfície de patógenos, independente da presença de

anticorpos e a via das lectinas, recentemente descrita, onde a proteína ligadora de manose (MBP ou MBL) pode desencadear a cascata de ativação ligando-se diretamente a C1r ou a uma serina protease (MASP). Essas três vias funcionam através de reações seqüenciais entre as proteínas que constituem cada uma delas, convergindo na ativação de C3. A partir deste ponto, essas vias prosseguem numa seqüência única através da ligação a C5, C6, C7, C8 e C9, o que culmina com a formação do complexo de ataque à membrana (C5b6789), capaz de inserir-se na dupla camada de lipídios de membranas celulares e causar a lise destas células (Fig. 29.23) (vide Capítulo 25).

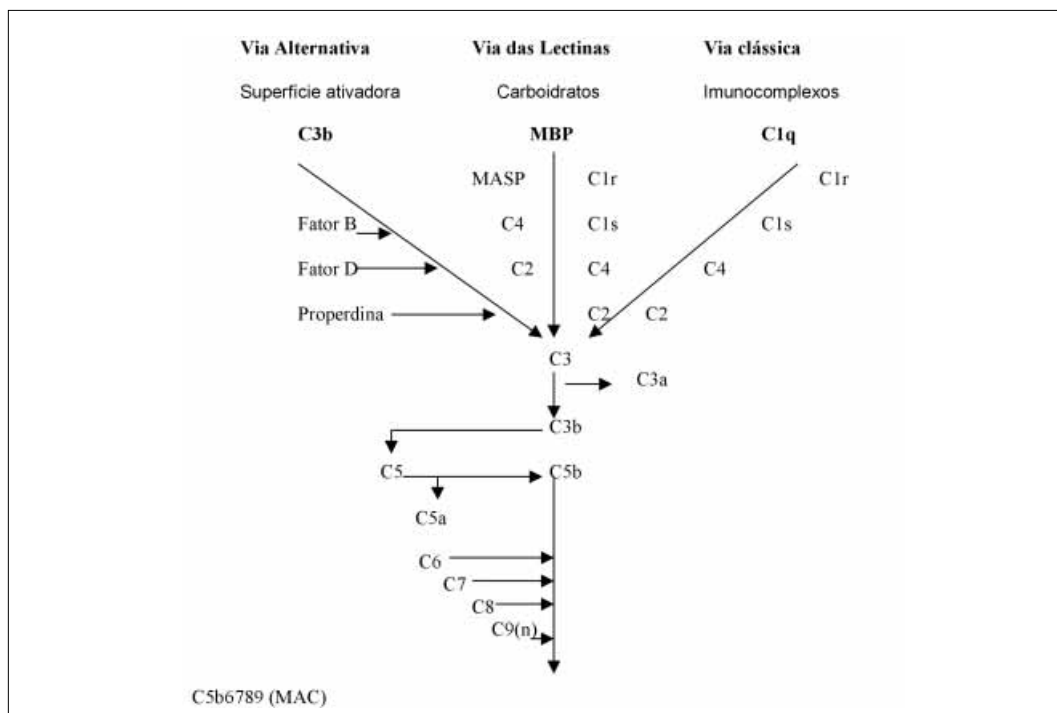



Fig. 29.23 — *Vias e seqüência de ativação do sistema complemento. MAC = complexo de ataque à membrana.*

O C exerce um papel fundamental na defesa inicial do organismo contra agentes invasores, mas, por outro lado, tem um potencial importante de iniciação e manutenção do processo inflamatório, o que pode resultar em dano tecidual. Sua ativação é controlada pela própria predisposição natural dos fragmentos ativos e complexos de decair espontaneamente ou através de hidrólise e, adicionalmente, pela ação específica de várias proteínas reguladoras solúveis ou presentes na membrana das células do hospedeiro. Essa regulação acontece em diferentes estágios da cascata de reações assegurando, assim, um controle rigoroso. Algumas características das proteínas reguladoras do C encontram-se relacionadas na Tabela 29.4.

Durante o processo de ativação do C são liberados peptídeos pró-inflamatórios, como as anafilatoxinas (C3a, C4a e C5a) (Tabela 29.3) capazes de induzir quimiotaxia de leucócitos, degranulação de mastócitos e basófilos, contração de músculos lisos, aumento da permeabilidade capilar e vasodilatação. Outras ações biológicas de alguns componentes do C incluem: geração de radicais de O_2 tóxicos, indução da síntese e liberação de metabólitos do ácido araquidônico e citocinas, levando à amplificação do processo inflamatório. Além disso, a fração C3b, quando depositada na superfície de bactérias, exerce uma potente ação opsonizadora, facilitando sua ingestão pelos fagócitos. Uma outra função importante do C é a eliminação, ou *clearance*, dos imunocomplexos. A via alternativa aumenta a solubilidade dos imunocom-

Tabela 29.4 **Proteínas Reguladoras do Sistema Complemento***		
Identificação	*Concentração Sérica (mg/100ml)#*	*Função Reguladora*
Proteínas solúveis		
Inibidor de C1 (C-Inh)	18	Inibe a ativação de C1
C4bp (proteína ligadora de C4)	25	Co-fator para o fator I na degradação de C4b, decaimento de C4b2a
Fator H	30-56	Co-fator para o fator I na degradação de C3b, decaimento de C3bBb
Fator I	3.5-5	Promove degradação de C3b e C4b
Inativador de anafilatoxinas	3.5	Inativa C3a e C5a
Proteína S (vitronectina)	15-50	Controla a inserção do MAC na membrana
Clusterina (SP40-40)	5	Controla a inserção do MAC na membrana
Proteínas de membrana		
CR1	—	Diminui a formação e aumenta o decaimento das C3 convertases; co-fator do fator I para clivagem de C4b e C3b
MCP (*membrane co-factor protein*)	—	Diminui a formação e aumenta o decaimento das C3 convertases; co-fator do fator I para clivagem de C4b e C3b
DAF (*decay acceleration factor*)	—	Diminui a formação e aumenta o decaimento das C3 convertases; co-fator do fator I para clivagem de C4b e C3b
CD59	—	Diminui a polimerização de C9
HRF (*homologous restriction factor*)	—	Diminui a polimerização de C9

**Adaptado de Whaley, 1997 e Morgan, 1995.*
 # Valor médio para adultos normais.
MAC — complexo de ataque à membrana.

plexos e a via clássica impede que complexos grandes e insolúveis sejam formados. A ligação de C3b aos imunocomplexos permite que estes se liguem às hemácias através do receptor CR1, sendo assim transportados até o fígado, onde são removidos.

A importância *in vivo* do C na manutenção da saúde fica muito evidente quando analisamos os indivíduos portadores de deficiências deste sistema (vide Capítulo 37). Tais pessoas apresentam fundamentalmente quatro tipos de manifestações clínicas: infecções bacterianas de repetição, na deficiência de C3; infeções (principalmente meningites) por meningococo ou gonococo, nas deficiências dos componentes terminais (C5, C6, C7, C8, ou C9); predisposição a doenças auto-imunes, principalmente o lúpus eritematoso sistêmico, nas deficiências dos primeiros componentes da via clássica (C1, C4 e C2); surtos recorrentes de edema de boca, lábios, alças intestinais e glote, caracterizando um quadro chamado de angioedema hereditário, causado pela deficiência da proteína reguladora de C1(inibidor de C1 esterase).

Por outro lado, a ativação do C pode estar envolvida na patogênese de diferentes doenças inflamatórias, não só naquelas mediadas por imunocomplexos, mas também nas situações de falência de órgãos causadas por sepse, queimaduras, ou traumas múltiplos. A Tabela 29.6 mostra as situações clínicas nas quais está indicada a avaliação do C.

Tabela 29.5 Receptores do Sistema Complemento*		
Receptor	*Ligante*	*Função Principal*
CR1	C3b, C4b, iC3b	Facilitação fagocitose, remoção de complexos Ag-Ac, ativação células B; apresentação de Ag
CR2	C3d, C3dg	Aumento da resposta primária de Ac
CR3	iC3b	Facilitação fagocitose
CR4	C3dg, C3d	Não definida
C4a/C3aR	C4a, C3a	Atividade de anafilatoxina (vasodilatação)
C5aR	C5a, C5a desArg	Quimiotaxia
C1qR	C1q	Facilitação fagocitose

Ag — antígeno; Ac — anticorpo; R = receptor; iC3b, C3d, C3dg — produtos da clivagem de C3b; C5 desArg — produto da clivagem de C5a pelo inativador de anafilatoxinas.
**Adaptado de Johnston, 1993, e Whaley, 1997.*

Tabela 29.6 Indicações para Estudo da Atividade do Complemento*
Indicações Definitivas
Lúpus eritematoso sistêmico
Infeções piogênicas recorrentes
Segundo episódio de bacteremia em qualquer idade
Segundo episódio de meningite meningocócica ou artrite gonocócica
Nefrite crônica, principalmente glomerulonefrite membranoproliferativa
Angioedema recorrente sem urticária
Lipodistrofia parcial
Indicações Prováveis
Meningite não-epidêmica em adolescentes ou adultos
Infeção gonocócica disseminada
Bacteremia pneumocócica após os dois anos de idade
Outras doenças mediadas por imunocomplexos ou síndromes vasculíticas
Angioedema recorrente com urticária

**Segundo Johnston Jr., 1996.*

Ensaios Hemolíticos

A integridade do C pode ser avaliada através de medidas funcionais do sistema como um todo ou de cada um de seus componentes, ou, ainda, utilizando-se técnicas de determinação imunoquímica de suas proteínas, com emprego de anti-soros específicos.

Apesar do C desempenhar diferentes funções biológicas, o método utilizado mais freqüentemente para sua avaliação funcional baseia-se na capacidade do soro do paciente (que contém o C) de causar lise de hemácias, ou seja, a capacidade hemolítica.

O teste mais utilizado como triagem para avaliação da capacidade lítica global da via clássica do C é conhecido como CH50 (complemento hemolítico 50%). Trata-se de um teste de titulação *estática* onde diluições seriadas do soro do paciente são incubadas com uma suspensão padronizada de hemácias de carneiro sensibilizadas com anticorpos, a uma temperatura

constante. A hemólise é então medida em espectrofotômetro através da absorbância da hemoglobina liberada, que é diretamente proporcional ao número de eritrócitos lisados. Determina-se, assim, *a diluição do soro capaz de lisar 50% dessas hemácias*. O resultado *(número de unidades CH50)* é a recíproca da diluição do soro que causou 50% de hemólise. Esse teste pode ser realizado em tubos ou em placas de agarose (Fig. 29.24).

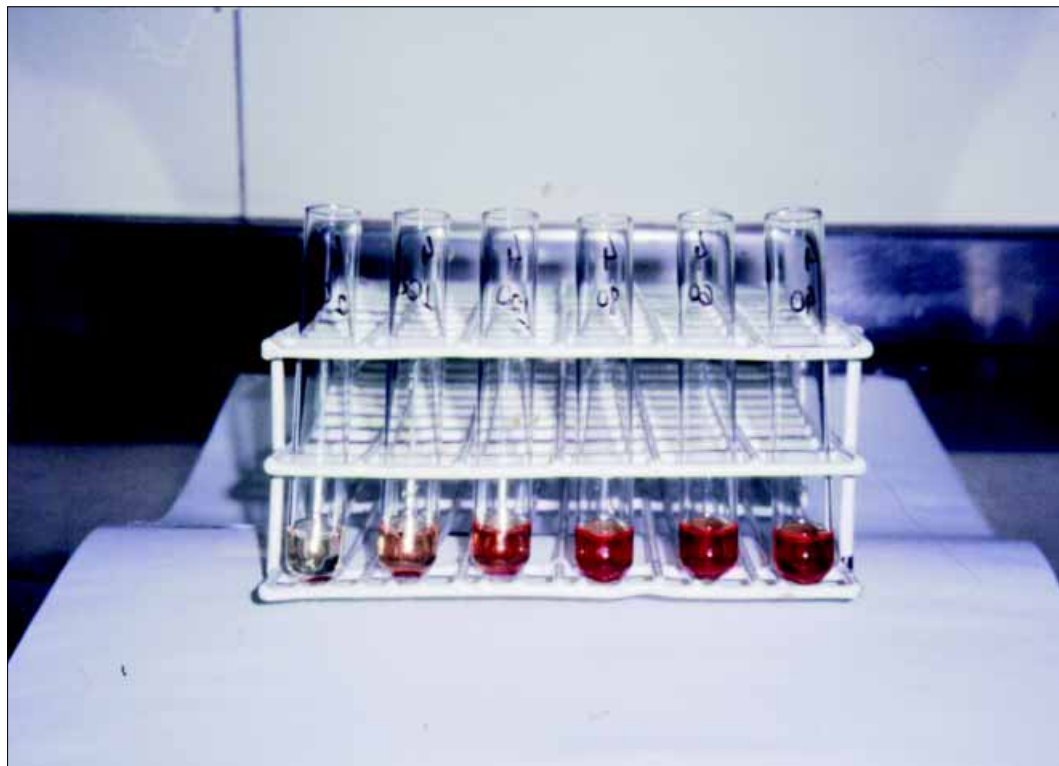



Fig. 29.24 — *Ensaio hemolítico em tubos para avaliação da via clássica do sistema complemento.*

A quantificação de *CH50* não avalia a integridade da via alternativa do C. Para tanto, o teste indicado é conhecido como *AP50* que é semelhante ao CH50, mas utiliza hemácias de coelho ou de cobaia não sensibilizadas que funcionam como ativadoras da via alternativa e como alvo para depósito de C5b-9.

Uma outra forma de se avaliar a atividade hemolítica total do soro é através do método *cinético*, onde se determina o *tempo necessário para que ocorra lise de 50% de uma suspensão de hemácias padronizadas*, e esse tempo é inversamente proporcional à concentração de C presente no soro. O resultado deste teste hemolítico é denominado **T1/2** e expresso em segundos. Uma das vantagens do método cinético em relação à titulação estática é que aquele é tecnicamente mais simples, visto que a determinação da atividade hemolítica pode ser realizada através do estudo de apenas uma amostra do soro. Esse método foi padronizado em nosso meio tanto para a avaliação da via clássica quanto para a via alternativa e é atualmente utilizado como rotina em nosso serviço para a triagem dos pacientes com suspeita de imunodeficiências do C.

Para os ensaios de determinação da atividade lítica da via clássica do C é necessário que os tampões utilizados na reação contenham cálcio e magnésio. Já para o estudo da via alternativa, é necessário que se adicione um agente quelante de cálcio, usualmente o ácido etilenoglicoltetracético (EGTA), para bloquear a atividade da via clássica e também uma quantidade ideal de magnésio (8mM).

É importante ressaltar que a atividade hemolítica do C varia de acordo com a faixa etária, sendo usualmente menor em recém-nascidos e lactentes jovens do que em crianças maiores e adultos. Portanto, ao se avaliar o resultado obtido em determinado paciente há que se compará-lo com os valores normais padronizados para a sua faixa etária. A Tabela 29.7 mostra os valores normais da atividade lítica das vias clássica e alternativa (determinados através do método hemolítico cinético) para indivíduos brasileiros saudáveis, do nascimento até a idade adulta.

Tabela 29.7
Valores de Referência para a Atividade Lítica das Vias Clássica e Alternativa em Indivíduos Brasileiros Saudáveis

Idade (Meses ou Anos)	*T1/2 Via Clássica (segundos) Mediana Limites #*	*T1/2 Via Alternativa (Segundos) Mediana Limites #*
Recém-nascidos	332 217-478	326 203-493
1-3 meses	246 130-424	300 219-397
4-6 meses	199 126-301	273 174-416
7-12 meses	170 108-255	234 172-305
13-18 meses	166 118-233	222 172-297
19-24 meses	165 121-218	227 184-273
3-4 anos	178 104-300	231 177-301
5-6 anos	171 128-243	229 193-279
7-9 anos	181 107-306	223 171-274
10-14 anos	183 122-299	240 183-308
Adultos	212 164-265	198 146-260

T1/2 = tempo para hemólise de 50% das hemácias presentes na reação.
 # Valores mínimos e máximos estimados para 95% da população de referência, calculados segundo Healy, 1969.

A detecção de atividade lítica baixa ou ausente de qualquer uma das vias do C impõe testes adicionais para se detectar o componente que se encontra ausente ou diminuído (Fig 29.25).

Níveis muito baixos de CH50 com níveis normais de AP50 sugerem deficiência de C1, C4 ou C2; níveis muito baixos de AP50 com níveis normais de CH50 sugerem deficiência de fator B, fator D ou properdina; quando tanto CH50 quanto AP50 estão muito diminuídos, suspeita-se de deficiência de C3 ou de algum dos componentes terminais (C5, C6, C7, C8 ou C9). A identificação do componente que está faltando pode ser realizada através de métodos imunoquímicos e/ou funcionais.

Nas deficiências congênitas homozigóticas dos componentes C1 a C8, o valor de CH50 será zero ou próximo de zero. Nas deficiências de C9, tal valor será aproximadamente 30% a 50% do valor normal.

As deficiências das proteínas reguladoras da via alternativa — fator I ou fator H — resultam em consumo de C3, com redução parcial dos valores de CH50. No entanto, este ensaio não detecta deficiências do fator B, fator D ou properdina. Para isso, é necessário que seja realizado o ensaio para determinação do AP50, como descrito anteriormente.

Caso os testes de triagem — CH50 ou AP50 — estejam alterados, está indicado o estudo individual de cada um dos componentes do C. Este estudo pode ser realizado através de técnicas imunoquímicas, utilizando-se anticorpos específicos para cada um dos componentes (anti-C1q, C1r, C1s, C4, C2, C3, C5, C6, C7, C8, C9) ou através de ensaios hemolíticos. Estes últimos são

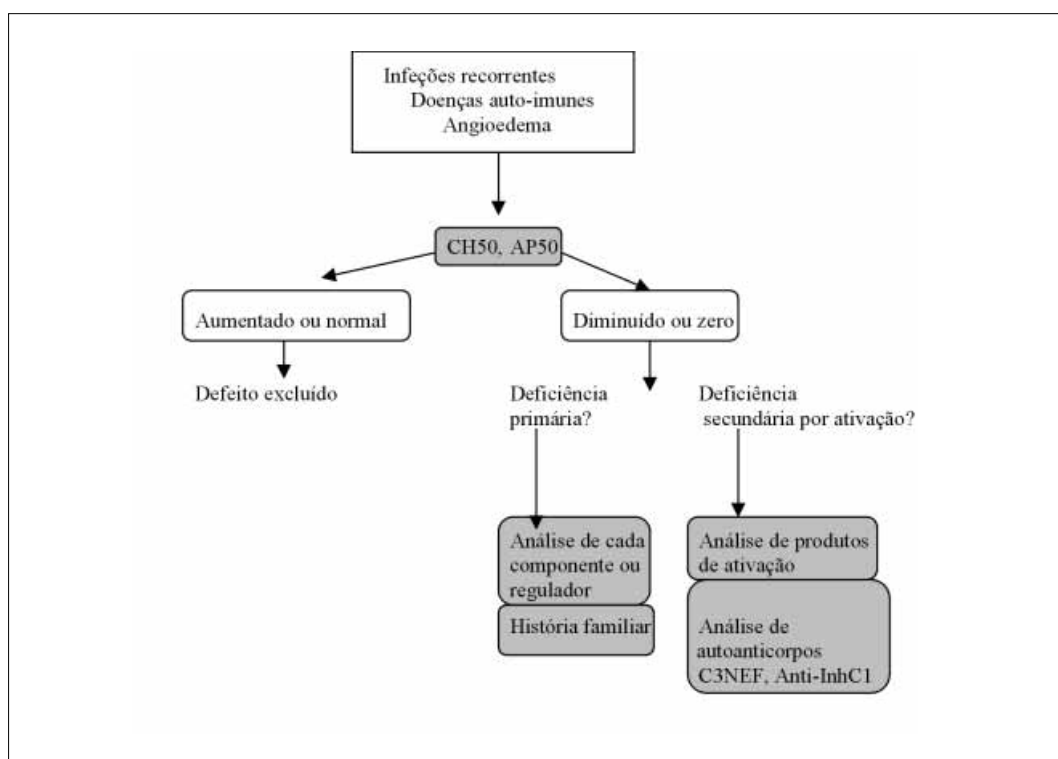



Fig. 29.25 — *Roteiro para investigação e diagnóstico das deficiências de complemento.*

mais sensíveis, mas requerem reagentes especiais e, além disso, as amostras de sangue para tais dosagens, assim como aquelas para dosagem da atividade lítica global da vias clássica e alternativa, devem ser manipuladas de forma adequada, visto que a atividade lítica dos componentes, e do C como um todo, declina rapidamente à temperatura ambiente. Por isso, o sangue deve permanecer o menor tempo possível à temperatura ambiente, sua centrifugação deve ocorrer em centrífugas refrigeradas (4ºC) e o soro ou plasma deve ser armazenado a –70ºC. Além disso, deve-se evitar que as amostras sejam congeladas e descongeladas mais de uma vez.

A avaliação funcional de cada componente do C pode ser realizada através de variações do ensaio hemolítico básico, já descrito. Para tanto, deve-se preparar um reagente que contenha um excesso de todos os componentes, com exceção do que está sendo avaliado e o soro a ser testado constituirá a fonte do componente em questão. Assim, para a avaliação de um paciente com suspeita de deficiência de C4, prepara-se um reagente contendo todos os componentes (com exceção do C4) em excesso. Adiciona-se o soro do paciente e faz-se um ensaio hemolítico. Se a hemólise for normal, a deficiência de C4 fica afastada, e, se ocorrer o contrário, a hipótese diagnóstica se confirma. Uma outra técnica consiste em testar a capacidade do soro do paciente de corrigir a atividade lítica de um soro deficiente em algum componente do C. Este soro pode ter sido depletado do componente em questão, através de reações químicas, ou pode, ainda, provir de um paciente deficiente de alguma proteína do C. Uma outra possibilidade é a utilização de soros heterólogos deficientes. Existem soros de cobaia deficiente de C4, C2 ou C3 e soro de coelho deficiente de C6.

Ensaios Imunoquímicos

Métodos imunoquímicos são utilizadas por vários laboratórios para a determinação da concentração sérica de cada um dos componentes do C. As proteínas mais freqüentemente

quantificadas são C3, C4 e, às vezes, o fator B, por estarem presentes em maior concentração no soro humano (vide Tabela 29.8). Tais determinações podem ser realizadas através de técnicas de imunodifusão radial, eletroimunoensaio, imunoensaio em fase sólida (ELISA) ou nefelometria com o emprego de anti-soros específicos (anti-C3, anti-C4, anti-fator B, etc.). A nefelometria tem a vantagem de ser mais rápida e sensível. Através destes métodos, pode-se determinar a concentração dos diferentes componentes do C tanto no soro quanto em outros fluidos do organismo (urina, leite materno, líquido cefalorraquidiano, líquido sinovial e outros). Uma dificuldade que surge para a interpretação dos resultados é a falta de parâmetros normais estabelecidos para as crianças brasileiras nas diferentes faixa etárias. Como contribuição para esse conhecimento, foram determinados os padrões de normalidade para as concentrações séricas de C3, C4 e fator B em crianças brasileiras de três a quatro anos de idade, através de nefelometria. Esses valores encontram-se expressos na Tabela 29.8.

Tabela 29.8
Valores de Referência para as Concentrações de C3, C4 e Fator B no Soro de Crianças Brasileiras Saudáveis

Idade (anos)	*C3 (mg/100ml) Mediana Limites#*	*C4 (mg/100ml) Mediana Limites#*	*Fator B (mg/100ml) Mediana Limites#*
3-4	90,5 (61-141)	16,4 (9,5-30,2)	34,0 (20,6-58,8)
5-6	107,5 (77-139)	17,7 (10,1-30,9)	40,1 (25,6-60,1)
7-9	95,0 (74-124)	18,0 (9,8-30,1)	35,4 (20,9-53,2)
10-14	100,0 (64-147)	20,1 (9,9-33,8)	29,3 (18,5-51,3)

 # Valores mínimos e máximos estimados para 95% da população de referência, calculados segundo Healy, 1969.

Os métodos imunoquímicos, ao contrário dos métodos hemolíticos, não fornecem informações a respeito da atividade funcional das proteínas do C, visto que os anticorpos policlonais usualmente utilizados reconhecem, além da proteína intacta, os produtos resultantes da sua clivagem.

A determinação das concentrações de cada um dos componentes do C é importante para a identificação do componente em falta, nos casos de suspeita de imunodeficiência levantados pelos testes de avaliação global da atividade do C. Por exemplo, uma criança com infecções bacterianas de repetição cujos valores de CH50 e AP50 encontram-se próximos a zero necessita, inicialmente, para elucidação de seu diagnóstico em relação ao C, de uma quantificação de C3. Se a concentração de C3 estiver também próxima de zero, é necessário que se avaliem as proteínas reguladoras da via alternativa: fator I e fator H. Se estas últimas estiverem normais, fica esclarecido o diagnóstico: deficiência de C3. Se, por outro lado, a concentração do fator I ou do fator H estiverem próximas a zero, o diagnóstico será de deficiência do fator I ou de fator H, respectivamente; a concentração muito baixa de C3, neste caso, deve-se ao seu consumo descontrolado causado pela ausência das proteínas reguladoras. Se, por outro lado, o paciente apresenta quadro sugestivo de angioedema hereditário (deficiência do inibidor de C1), o valor de CH50 estará diminuído, assim como os níveis de C4.

Ensaios para Detecção de Ativação do Complemento

Nas doenças inflamatórias, principalmente naquelas mediadas por imunocomplexos, como o lúpus eritematoso sistêmico, alguns componentes do C são consumidos e os níveis de CH50 estão geralmente diminuídos durante os períodos de atividade da doença.

A determinação das concentrações séricas de alguns componentes e produtos de ativação do C também é freqüentemente utilizada para se evidenciar a ocorrência de ativação do C tanto em doenças inflamatórias como em alguns quadros infecciosos como a septicemia neonatal. Para tanto, as proteínas mais freqüentemente avaliadas são C3, C4 e, às vezes, fator B, por estarem presentes em maior concentração no soro. A quantificação desses componentes pode ser feita através de técnicas de imunodifusão radial, imunoensaio em fase sólida (ELISA) ou nefelometria. O encontro de níveis diminuídos de CH50 e C3 sugere ativação do C; se os níveis de C4 encontram-se também diminuídos, isso indica uma ativação da via clássica, enquanto que níveis diminuídos de fator B acompanham os processos que levam à ativação da via alternativa. No entanto, nem sempre o encontro de níveis normais de C3, C4 e fator B circulantes indica uma falta de ativação do C. Como todos estes componentes são proteínas cuja síntese aumenta durante a fase aguda da inflamação, o seu consumo pode ser mascarado por esse aumento da produção, o que acaba resultando em níveis circulantes dentro dos padrões de normalidade. Testes mais sensíveis para o diagnóstico e seguimento do processo inflamatório baseiam-se na dosagem de fragmentos liberados durante a ativação do C: C3a, C4a, Ba e C5b-9. No entanto, estes testes não estão ainda disponíveis na maioria dos laboratórios, o que dificulta sua utilização. Algumas revisões atuais e detalhadas deste assunto encontram-se disponíveis na literatura.

Conclusões

Os ensaios hemolíticos como CH50 e AP50 ou a determinação cinética do T1/2 da via clássica e da via alternativa continuam sendo os testes ideais para a avaliação inicial dos indivíduos com suspeita de imunodeficiências do complemento e, associados à avaliação individual dos componentes, permitem a identificação do tipo de imunodeficiência em questão. É importante ressaltar que ao interpretar os resultados deve-se levar em conta as variações desses parâmetros com a faixa etária, visto que a comparação com valores estabelecidos para os adultos freqüentemente leva a erros de interpretação, principalmente nas faixas etárias mais precoces (recém-nascidos e lactentes). Estudos relativos ao estabelecimento de faixas de normalidade para os diversos parâmetros de avaliação do C ainda não disponíveis para crianças brasileiras (C1, C2, C5 a C9, properdina, fator I, fator H e outros) certamente resultarão em maior acuidade na interpretação dos resultados obtidos em nossos pacientes.

BIBLIOGRAFIA

1. Agostoni A, Cicardi M. Hereditary and acquired C1-inhibitor deficiency: biological and clinical characteristics in 235 patients. Medicine, 71:206-15, 1992.
2. Allen RC, Loose LD. Phagocytic activation of a luminol-dependent chemiluminescence in rabbit alveolar and peritoneal macrophages. Biochem Biophys Res Commun, 69:245-52, 1976.
3. Baehner RL, Nathan DG. Quantitative nitrobluetetrazolium test in chronic granulomatous disease. N Engl J Med, 278:971-6, 1968.
4. Bellinati-Pires R, Melki SE, Colletto GDD, Carneiro-Sampaio MMS. Evaluation of a fluorochrome assay for assessing the bactericidal activity of neutrophils in human phagocyte dysfunctions. J Immunol Methods, 119:189-96, 1989.
5. Berger M, Frank MM. The serum complement system. In: Stiehm ER, ed. Immunologic disorders in infants and children. 4th ed. Philadelphia: WB Saunders,133-158, 1996.
6. Boxer LA, Smolen JE. Neutrophil granule constituents and their release in health and disease. Hematol Oncol Clin North Am 2:101-34, 1988.
7. Boyden S. The chemotatic effect of mixtures of antibody and antigen in polymorphonuclear leukocytes. J Exp Med, 115:453-66, 1962.
8. Check IJ, Piper M, Papadea C. Immunoglobulin quantitation. In: Rose NR, Conway de Macario E, Fahey JL. Manual of Clinical Laboratory Immunology, 4th ed., Washington DC, American Society for Microbiology, 1992, p.71.

9. Cohen HJ, Chovaniec ME. Superoxide release measured continuously at 37ºC by following SOD-inhibitable reduction of ferricytochrome c at 550 nm. J Clin Invest, 61:1081-7, 1978.
10. Cohen ME, Stiehm ER. Immunodeficiency disorders: general considerations. In: Stiehm ER. Immunologic disorders in infants & children, 4th ed., W.B. Saunders Company, Philadelphia, pp. 201-52, 1996.
11. Curnutte JT. Chronic granulomatous disease; the solving of a clinical riddle at the molecular level. Clin Immunol Immunopathol, 67:S2-S15, 1993.
12. Curnutte JT. Disorders of granulocyte function and granulopoiesis. In: Nathan DG, Oski FA. eds. Hematology of infancy and childhood. Philadelphia: Saunder Company, 904-77, 1993.
13. Emmendorffer A, Nakamura M, Rothe G, Spiekermann K, Lohmann-Matthes NL, Roesler J. Evaluation of flow cytometric methods for diagnosis of chronic granulomatous disease variants under routine laboratory conditions. Cytometry, 18:147-55, 1994.
14. Ferriani VPL, Barbosa JE, Carvalho IF. Complement haemolytic activity (classical and alternative pathways), C3, C4 and factor B in healthy children.
15. Ferriani VPL, Barbosa JE, Carvalho IF. Serum haemolytic classical and alternative pathways of complement in infancy: age-related changes. Acta Paediatr Scand, 79:322-7, 1990.
16. Fleisher TA, Tomar RH. Introduction to diagnostic laboratory immunology. JAMA, 278(22):1823-34, 1997.
17. Fujimura MD. Níveis séricos das subclasses de imunoglobulina G em crianças normais e nefróticas. Tese (doutorado). São Paulo, FMUSP, 1990.
18. Grumach AS, Vilela MM, Gonzalez CH, Starobinas N, Pereira AB, Dias-da-Silva W, Carneiro-Sampaio MM. Inherited C3 deficiency of the complement system. Braz J Med Biol Res, 21:247-57, 1988.
19. Healy MJR. Normal values from a statistical viewpoint. Ann Clin Biochem. 6:12, 1969.
20. Holmskov U, Malhotra R, Sim RB, Jensenius JC. Collectins: collagenous C-type lectins of the innate immune defense system. Immunol Today, 15:67-74, 1994.
21. Johnston Jr RB. Disorders of the complement system. In: Stiehm ER, (Ed.). Immunologic disorders in infants and children. 4th ed. Philadelphia: WB Saunders, pp. 490-509, 1996.
22. Johnston Jr RB. The complement system in host defense and inflammation: the cutting edges of a double edged sword. Pediatr Infect Dis J, 12:933-41, 1993.
23. Joiner KA, Hawiger A, Gelfand JA. A study of optimal reaction conditions for an assay of the human alternative complement pathway. Am J Clin Pathol, 79:65-72, 1983.
24. Kirschfink M. Controlling the complement system in inflammation. Immunopharmacology, 38:51-62, 1997.
25. Kirschfink M. The clinical laboratory: testing the complement system. In: Rother K, Hansch GM, Till G, eds. The complement system. Berlin, Heidelberg: Springer Verlag, pp. 522-47, 1998.
26. Kishimoto TK, Hollander N, Roberts TM, Anderson DC, Springer TA. Heterogeneous mutations in the b subunit common to the LFA-1, Mac-1 and p150,95 glycoproteins cause leukocyte adhesion deficiency. Cell 50:193-202, 1987.
27. Klebanoff SJ, Clark RA. The neutrophil: function and clinical disorders. In: Klebanoff SJ, Clark RA. eds. Amsterdam, North Holland Publishing Co: pp. 641-80, 1993.
28. Lehrer RI, Cline MJ. Leukocyte myeloperoxidase deficiency and disseminated candidiasis: the role of myeloperoxidase in resistance to Candida infection. J Clin Invest, 48:1478-88, 1969.
29. Leijh PCJ, Van Furth R, Van Swet TL. In vitro determination of phagocytosis and intracellular killing by polymorphonuclear and mononuclear phagocytes. In: Weir DM. ed. Handbook of Experimental Immunology, v.2. Oxford, Blackwell, 46.1-46.21, 1986.
30. Leitão MF, Vilela MM, Rutz R, Grumach AS, Condino-Neto A, Kirschfink M. Complement factor I deficiency in a family with recurrent infections. Immunopharmacology, 38:207-13, 1997.
31. Levinsky RJ, Harvey BAM, Rodeck CH, Soothill JL. Phorbol myristate acetate stimulated NBT test: a simple method suitable for antenatal diagnosis of chronic granulomatous disease. Clin Exp Immunol, 54:595-8, 1983.
32. Lian YC. Estudo do sistema complemento nas crianças infectadas por vírus de imunodeficiência humano (Dissertação). Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, 173p., 1998.
33. Liappis N, Robmöller M, Dörner K, Hildenbrand G. Referenzwerte der IgA-, IgG-, IgM-, a2-makroglobulin, a1-antitrypsin-, C3-komplement, C4-komplement, coeruloplasmin-, Haptoglobin-, properdin faktor B-, sauren a 1-glykoprotein- und transferrin-konzentration im serum von gesunden. Kindern Klin Paediat, 195:107-16, 1983.

34. Lymphocytes and effector cells. In: Hudson L, Hay FC, 3rd ed. Blackwell Scientific, 1989.
35. Mancini G, Carbonara HO, Heremans JF. Immunochemical quantitation of antigens by single immunodifusion. Immunochemistry, 2:235-55, 1965.
36. Mayer MM. Complement and complement fixation. In: Kabat EA, Mauer MM, eds. Experimental immunochemistry, 2nd ed. Thomas, Springfield, pp. 133-140, 1961.
37. Morgan BP. Physiology and pathophysiology of complement: progress and trends. Crit Rev Clin Lab Sci, 32: 265-98, 1995.
38. Naspitz CK et al. Níveis de imunoglobulinas séricas em adultos e crianças normais brasileiros nos diferentes períodos etários. J Pediat, 52:121, 1982.
39. Noroski LM, Shearer WT. Screening for primary immunodeficiencies in the clinical immunology laboratory. Clin Immunol Immunopathol 86(3):237-45, 1998.
40. Pacheco SE, Shearer WT. Laboratory aspects of immunology. Pediatr Clin North Am 41(4):623-55, 1994.
41. Peterson PK, Verhoef J, Schmeling D, Quie PG. Kinetics of phagocytosis and bacterial killing by human polymorphonuclear leukocytes and monocytes. J Infect Dis, 136:502-9, 1977.
42. Pressler T, Mansa B, Pedersen SS, Espersen F, Haeiby N, Koch C. Methodologic problems in establishing normal values for IgG subclass concentrations in a pediatric population; comparison of radial immunodiffusion and ELISA methods. Allergy, 49:772-7, 1994.
43. Quie PG, Mills EL, Roberts RL, Noya FJD. Disorders of the polymorphonuclear phagocytic system. In: Stiehm, E.R. ed. Immunological disorders in infant and children. Philadelphia, Saunders, pp. 443-68, 1996.
44. Roesler J, Hecht M, Freihorst J, Lohmann-Matthes ML, Emmendorffer A. Diagnosis of chronic granulomatous disease and its mode of inheritance by dihydrorhodamine 123 and flow microcytofluorometry. Eur J Pediatr, 150:161-165, 1991.
45. Sato MN, Caterino de Araújo A. Avaliação da resposta celular. In: Alergia e Imunologia em Pediatria. Carneiro-Sampaio MMS, Grumach AS, Ed. Sarvier, pp. 214-220, 1992.
46. Shearer WT, Paul ME, Smith CW, Huston DP. Laboratory assessment of immune deficiency disorders. Immunol. Allergy Clin North Am, 14(2):265-300, 1994.
47. Shearer WT, Paul ME, Wayne Smith C, Huston DP. Laboratory assessment of immune deficiency disorders. In: Huston DP, Diagnostic Laboratory Immunology — Immunology and allergy clinics of North America 14(2):265-299, 1994.
48. Sjoholm AG. Complement components in normal serum and plasma, quantitated by electroimmunoassay. Scand J Immunol, 4:25-30, 1975.
49. Stites DP, Folds JD, Schmitz J. Clinical laboratory methods for detection of cellular immunity. In: Medical Immunology. Coord: Stites DP, Terr AI, Parslow TG. 9th edition, Appleton & Lange, pp. 254-274, 1997.
50. Stites DP, Folds JD, Schmitz J. Laboratory evaluation of immune competence. In: Stites DP, Terr AI, Parslow TG. Medical Immunology, 9th ed., Appleton & Lange, Stamford, CT, pp. 319-26, 1997.
51. Stossel TP. From signal to pseudopod: how cells control cytoplasmic actin assembly. J Biol Chem, 264:18261-4, 1989.
52. The lymphocyte: its role and function. In: Hudson L, Hay FC. 3rd ed. Blackwell Scientific, 1989.
53. Todd III RF. The continuing saga of complement receptor Type 3 (CR3). J Clin Invest, 98:1-2, 1996.
54. Whaley K, Schwaeble W. Complement and complement deficiencies. Seminars in liver disease, 17:297-310, 1997.
55. Wilkinson PC. Locomotion and chemotaxis of leukocytes. In: Wier DM. ed. Handbook of Experimental Immunology. Oxford, Blackwell Scientific Publications, pp. 51.1-51.16, 1986.
56. World Health Organization Scientific Group. Primary immunodeficiency diseases. Clin Exp Immunol. v.109, Supplement 1. 1997.
57. Wright DG. Human neutrophil degranulation. Methods Enzymol. 162:538-51, 1988.

CAPÍTULO

Bases Genéticas das Imunodeficiências Primárias

Pablo J. Patiño

INTRODUÇÃO

Um aspecto importante para o sucesso evolutivo dos seres vivos foi possuir um sistema de defesa que os protege dos perigos biológicos presentes em seu meio ambiente. Este sistema evoluiu de tal modo que os vertebrados adquiriram uma série de características que os diferenciam claramente dos mecanismos inespecíficos de uma série de organismos inferiores. Este sistema "moderno" na escala evolutiva foi denominado de sistema imune específico ou adaptativo e, hoje em dia, é o foco de pesquisa de um grande número de investigadores graças à sua importância na patogênese de doenças como o câncer, auto-imunidade, alergias, infecções, reprodução, transplante de órgãos e, em particular, pelo aparecimento da síndrome de imunodeficiência adquirida (SIDA), no qual este sistema é o principal afetado.

Apesar dessas evidências, o sistema imune mais primitivo ou inespecífico continua sendo fundamental para o bem-estar dos organismos mais evoluídos. Para que os animais vertebrados possam manter-se livres de infecções necessitam, portanto, de uma interação e cooperação efetiva entre os sistemas específicos e inespecíficos de defesa (Fig. 30.1). A demonstração mais contundente desta afirmação é a presença das doenças conhecidas como imunodeficiências primárias, nas quais um defeito genético ou primário existe em algum dos componentes do sistema imunológico. Este defeito genético tem como conseqüência uma alteração da expressão ou função de um gene que, por sua vez, codifica uma proteína que cumpre algum papel importante em um dos mecanismos que começam durante a resposta ante um agente infeccioso. Em muitas ocasiões, o fenômeno anterior pode se reduzir a uma simples explicação molecular: uma mutação que afeta um gene conduz à ausência ou à alteração da proteína que o codifica; porém, à medida que se conhece mais as inter-relações múltiplas do sistema imune, pode-se afirmar que existem imunodeficiências primárias com bases genéticas muito mais complexas, que não podem ser explicadas pela presença de uma única mutação.

BASES GENÉTICAS

Quando se estuda a genética das imunodeficiências primárias, pretende-se identificar o gene ou os genes afetados em cada uma destas doenças. Isto permitirá explicar a multiplicidade de características clínicas, bioquímicas e imunológicas que os pacientes afetados por uma certa deficiência imune apresentam e, finalmente, orientar o tratamento curativo naquelas em que o gene defeituoso pode ser substituído.

Fig. 30.1 — *O organismo pode eliminar os agentes infecciosos graças à interação efetiva entre a imunidade inata e a resposta imune adaptativa.*

O estudo genético das imunodeficiências primárias permite que em uma grande porcentagem dos casos se identifique as alterações moleculares de um paciente em particular. Porém, à medida que melhoram as condições ambientais nas quais as crianças vivem durante os primeiros meses de vida, além de se dispor de terapêutica antiinfecciosa mais eficaz, é possível que se identifiquem novas doenças por deficiência de algum componente crítico para o funcionamento do sistema imune.

Considerando-se o que foi exposto previamente, do ponto de vista genético, as imunodeficiências primárias podem ser divididas em doenças nas quais o defeito molecular foi completamente identificado e, portanto, as bases genéticas do defeito imune são conhecidas e aquelas nas quais se ignora o mecanismo genético-molecular responsável pela alteração imunológica (Fig. 30.2).

Esta divisão tem uma aplicação prática importante. Se um paciente é identificado com uma imunodeficiência primária cuja base genético-molecular já é conhecida, o passo seguinte consiste em definir seu genótipo para o qual se pode utilizar várias técnicas que serão mencionados posteriormente. Isto é fundamental para o processo de aconselhamento genético dos membros desta família; além disso, na atualidade constitui um aspecto importante ante a possibilidade cada vez mais próxima de realizar uma terapia gênica corretora. Por outro lado, há um número importante de imunodeficiências primárias nas quais não se conhece suas bases genético-moleculares, portanto, identificar um paciente ou uma família com um defeito destes representa uma fonte inestimável no esforço para identificar os genes envolvidos no funcionamento do sistema imune. Posteriormente será abordada a metodologia que hoje em dia se aplica para caracterizar as bases genéticas dos defeitos primários do sistema imune.

A maioria das imunodeficiências primárias caracterizadas até o momento ocorre por um defeito molecular em um lócus único. Embora a manifestação clínica destas doenças, ou seja, o fenótipo, possa ser influenciado pelas condições ambientais e por outros genes, o genótipo identificado é necessário e suficiente para que o defeito imune se expresse. Estas doenças têm, portanto, um comportamento mendeliano clássico. Até o momento, foram descritos no homem mais de 10.000 caracteres mendelianos, os quais estão descritos no banco de dados conhecido como

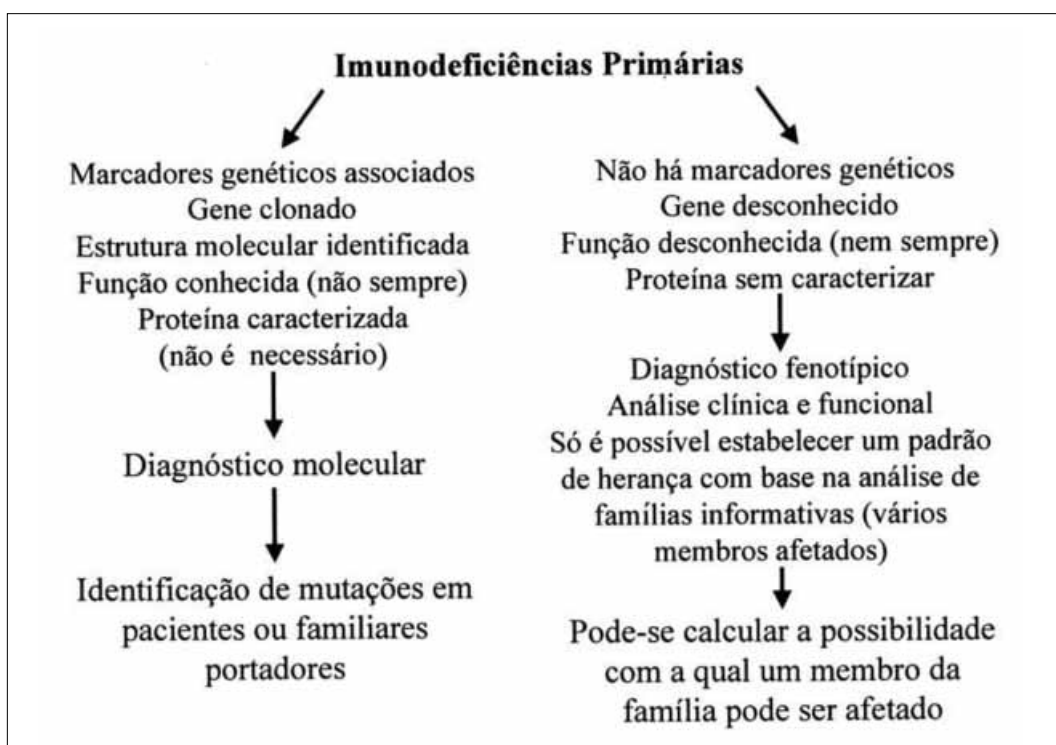



Fig. 30.2 — *As imunodeficiências primárias podem ser divididas nas que se sabe o gene afetado e naquelas que ainda não se tem informação sobre a alteração genética.*

Herança Mendeliana *On-line* no Homem (OMIM). Este banco de dados é um catálogo de genes humanos e de doenças genéticas e é constantemente atualizado pelo Centro Nacional para Informação Biotecnológica dos EUA (http://www.ncbi.nlm.nih.gov).

Por outro lado, é possível que, em pouco tempo, as bases genéticas de doenças com defeito imunológico que não dependem de um lócus único sejam identificadas. Por exemplo, o fenômeno de resistência e suscetibilidade a infecções por microrganismos intracelulares, como a micobactéria, a leishmania e diversos vírus, podem ter sua explicação como uma doença genética complexa, que depende da interação de vários genes (poligênica) ou da influência de fatores ambientais.

Como em outras doenças genéticas, teoricamente, cinco padrões de herança são possíveis para as imunodeficiências primárias, porém, até o momento, três formas de transmissão genética foram descritas: autossômica recessiva, autossômica dominante e recessiva ligada ao cromossomo X.

Um caráter genético é dominante quando se manifesta em um indivíduo heterozigoto e é recessivo quando se expressa em homozigotos. A maioria das síndromes dominantes em humanos ocorre em heterozigotos, porém, foram descritos pacientes nascidos de dois heterozigotos com o mesmo defeito, e, em geral, estes apresentam uma doença muito mais grave. As doenças autossômicas recessivas apresentam-se nos filhos de pais que apresentam um defeito genético no mesmo lócus, embora necessariamente não seja o mesmo tipo de mutação. Os homens são hemizigotos para os lócus localizados nos cromossomos X e Y, pois possuem uma única cópia de cada gene, portanto, o fenômeno de dominância ou recessividade não existe no sexo masculino para os caracteres ligados ao sexo.

A seguir, serão descritas as características mais importantes nos três padrões de herança mendeliana verificados nas imunodeficiências primárias:

Herança Autossômica Dominante

- a pessoa afetada, normalmente, tem um dos pais afetados;
- apresenta-se em ambos os sexos;
- é transmitida por qualquer sexo;
- a criança nascida da união de uma pessoa afetada com uma saudável, tem 50% de possibilidade de ser afetada.

Herança Autossômica Recessiva

- em geral, as pessoas afetadas nascem de pais saudáveis;
- os pais de pessoas afetadas, normalmente, são portadores assintomáticos;
- encontra-se uma maior incidência de consangüinidade entre os pais;
- afeta ambos os sexos;
- as crianças nascidas têm 25% de possibilidade de serem afetadas.

Herança Recessiva Ligada ao Cromossomo X

- compromete principalmente o sexo masculino;
- os indivíduos afetados nascem, geralmente, de pais saudáveis. A mãe, normalmente, é uma portadora assintomática e pode ter familiares do sexo masculino afetados pela doença;
- as mulheres podem ser afetadas se o pai apresentar a doença e se a mãe for portadora do defeito. Isto também pode ocorrer como conseqüência de uma inativação do cromossomo X, que contém o gene normal na maior parte das células de um determinado tecido;
- os homens nascidos de uma mãe portadora têm uma probabilidade de 50% de apresentar a doença, enquanto que 50% das filhas têm a possibilidade de ser portadoras.

Os pacientes afetados por doenças genéticas graves raramente se reproduzem, portanto, não transmitem seus genes mutados. Por outro lado, muitos casos de doenças genéticas, especialmente as autossômicas dominantes e ligadas ao cromossomo X, são o resultado de mutações recentes, ou seja, que se apresentam em famílias que não têm história prévia da doença. Estas evidências nos permitem afirmar que as mutações novas substituem os genes afetados que se perdem como conseqüência do fenômeno de seleção natural que os pacientes sofrem. Portanto, há uma relação entre a velocidade com que a seleção natural elimina os genes desfavoráveis, o ritmo com que mutações novas aparecem e a freqüência destes genes na população.

QUAL A FREQÜÊNCIA DAS IMUNODEFICIÊNCIAS PRIMÁRIAS?

O estudo da genética das imunodeficiências primárias apresentou um avanço acelerado nos últimos 15 anos. Depois da clonagem do gene afetado na doença granulomatosa crônica ligada ao X (a primeira imunodeficiência caracterizada molecularmente), já foram caracterizados cerca de 75 defeitos genéticos que têm como manifestação principal alguma alteração no sistema imune. Porém, este pode ser um número pequeno para o número de genes que uma vez mutados poderiam resultar em uma imunodeficiência. Estima-se que o número total de genes no ser humano é ao redor de 100.000, destes calcula-se que entre 1.000 e 10.000 genes possam estar envolvidos no desenvolvimento e função das células do sistema imune; considerando-se a redundância funcional de muitos produtos genéticos, provavelmente, algo menos que 1.000 imunodeficiências primárias poderiam ser causadas por um defeito genético único.

As imunodeficiências primárias mais freqüentes são aquelas ligadas ao cromossomo X, pois para que a doença se manifeste é necessário somente um evento mutacional em um dos genes nos indivíduos de sexo masculino. Por outro lado, presume-se que haja muito mais imunodeficiências autossômicas recessivas do que ligadas ao sexo; porém, o fato de as autossômicas recessivas requererem uma mutação em ambas as cópias de um gene em cromossomos homólogos faz com que sua apresentação seja muito menos freqüente.

A definição dos defeitos genético-moleculares nas imunodeficiências primárias permitiu refinar as classificações clínica e laboratorial existentes até o momento, permitindo estudos de seguimento clínico e terapêutico para cada genotipo particular. Na Tabela 30.1 é apresentado um resumo das principais imunodeficiências primárias nas quais o defeito genético básico foi identificado.

Tabela 30.1
Imunodeficiências Cujos Defeitos Genéticos Foram Identificados

A) Imunodeficiências combinadas de células T e B

1. Imunodeficiência combinada grave $T\text{-}B^-$
   a. Deficiência de RAG1 (Recombinase 1) ou de RAG2
   b. Síndrome de Omenn

2. Imunodeficiência combinada grave $T\text{-}B^+$
   a. Ligada ao X (Deficiência de cadeia γ do receptor de IL-2)
   b. Deficiência de Jak3 (Janus kinase 3)

3. Alteração do metabolismo das purinas
   a. Deficiência de adenosina deaminase (ADA)
   b. Deficiência de purino nucleosídeo fosforilase (PNP)

4. Deficiência do complexo de histocompatibilidade principal (CPH)
   a. Deficiência de proteína transativadora de CPH II
   b. Deficiência do fator regulador 5 do fator X do gene do CPH II
   c. Deficiência da proteína associada ao fator X
   d. Deficiência do CPH I por defeito da proteína transportadora de TAP2

5. Síndrome de hiper-IgM ligada ao cromossomo X (Deficiência de CD40L)

6. Deficiência de CD3
   a. Deficiência da cadeia ε do CD3
   b. Deficiência da cadeia γ do CD3

7. Deficiência de ZAP 70 (proteína quinase associada a cadeia ζ do CD3)

8. Deficiência da cadeia α do receptor de IL-2

B) Deficiências que afetam predominantemente a produção de anticorpos

1. Agamaglobulinemia
   a. Agamaglobulinemia ligada ao cromossomo X (deficiência de Btk)
   b. Deficiência da cadeia pesada μ das imunoglobulinas
   c. Deficiência da cadeia leve substituta de $\lambda5$

2. Deficiência da cadeia leve κ

3. Deficiência seletiva de classes ou subclasses de IgG, IgE ou IgA

Continuação

C. Defeitos na apoptose dos linfócitos
1. Síndrome linfoproliferativa auto-imune a. Defeitos do mediador de apoptose APO-1/Fas b. Defeitos do ligante para APO-1 (ligante de Fas)
D) Outras síndromes de imunodeficiências bem caracterizadas
1. Síndrome de Wiskott-Aldrich e trombocitopenia ligada ao cromossomo X
2. Poliendocrinopatia com candidíase e distrofia ectodérmica
3. Síndrome linfoproliferativa ligada ao cromossomo X (doença de Duncan)
4. Doença de DiGeorge
5. Hipoplasia cartilagem-cabelo
E) Defeitos da função fagocítica
1. Doença granulomatosa crônica (DGC) a. DGC ligada ao cromossomo X (Deficiência de gp91-phox) b. Deficiência de p22-phox c. Deficiência de p47-phox d. Deficiência de p67-phox
2. Defeitos de adesão leucocitaria (LAD) a. LAD-1, deficiência de integrina β2 (CD18) b. LAD-2, defeito do metabolismo da fucose
3. Síndrome de Chédiak-Higashi
4. Síndrome de Griscelli (deficiência de miosina 5A)
5. Deficiência de glicose 6 fosfato desidrogenase
F) Imunodeficiência associada com IFN-gama
1. Deficiência do receptor de IFN-gama a. Deficiência da cadeia α do receptor de IFN-γ b. Deficiência da cadeia β do receptor de IFN-γ
2. Deficiência da cadeia p40 de IL-12
3. Receptor da cadeia β1 do receptor do IL-12
G) Síndromes associadas com ruptura do DNA
1. Ataxia-telangiectasia
2. Síndrome de ruptura de Nijmegen
3. Síndrome de Bloom
H) Defeitos das proteínas da cascata do complemento
1. Deficiência de C1q
2. Deficiência de C1r e C1s

Continuação

3. Deficiência de C2
4. Deficiência de C3
5. Deficiência de C4 (deficiência de C4A ou C4B)
6. Deficiência de C5
7. Deficiência de C6
8. Deficiência de C7
9. Deficiência de C8 (deficiência de C8α, C8β ou C8γ)
10. Deficiência de C9
11. Deficiência do fator B
12. Deficiência da lectina ligadora de manose
I) Defeitos das proteínas reguladoras do complemento
1. Angioedema hereditário (Deficiência do inibidor de C1)
2. Deficiência da proteína ligante de C4
3. Deficiência do fator I
4. Deficiência do fator C da properdina
5. Deficiência do fator H1
6. Deficiência do fator acelerador (CD55)
7. Deficiência de protectina (CD59)

IDENTIFICAÇÃO DE MUTAÇÕES NOS PACIENTES COM IMUNODEFICIÊNCIAS PRIMÁRIAS

Quando é feito o diagnóstico clínico e imunológico de uma das doenças que aparecem na Tabela 30.1, é possível realizar o diagnóstico molecular e, assim, identificar a mutação responsável pelo defeito imunológico. A caracterização das mutações responsáveis por um defeito imune primário tem vários objetivos fundamentais: oferecer um aconselhamento genético apropriado, poder realizar um diagnóstico pré-natal preciso e ampliar o conhecimento sobre o sistema imune.

METODOLOGIA PARA O ESTUDO DE MUTAÇÕES NO DNA

Cada vez é mais fácil realizar um diagnóstico molecular definitivo de muitas doenças genéticas. O desenvolvimento das técnicas de biologia molecular permitiu que muitos laboratórios no mundo inteiro tenham a possibilidade de estudar diferentes imunodeficiências primárias.

Quando o diagnóstico de uma imunodeficiência primária é confirmado, devido a suas características clínicas ou por intermédio dos estudos funcionais disponíveis, procede-se ao estudo do DNA ou do RNA do paciente e de seus familiares próximos. Com esta finalidade, extrai-se o DNA genômico, o RNA mensageiro ou o RNA total, a partir das células presentes

no sangue periférico ou de um fragmento de tecido no caso de haver necessidade de uma biópsia. Atualmente, há múltiplas técnicas relativamente simples de fazer esta extração. Então, procede-se a uma análise dos ácidos nucléicos com o propósito de identificar a mutação responsável pelo defeito.

A maioria das técnicas para a busca de mutações baseia-se na metodologia de reação em cadeia da polimerase (PCR), a qual permite obter de maneira reprodutível e relativamente simples milhões de cópias de um fragmento definido de DNA presente dentro de uma fonte heterogênea de DNA (Fig. 30.3).

Para se realizar esta amplificação seletiva, requer-se alguma informação prévia da seqüência branco, a qual permite designar os oligonucleotídeos iniciadores (entre 15 e 40 nucleotídeos de extensão) que são complementares a cada uma das cadeias de DNA que formam o fragmento amplificado. Depois que se acrescenta os oligonucleotídeos à mistura de DNA desnaturado pelo calor, estes unem-se especificamente às seqüências do sítio a ser amplificado. Na presença dos quatro deoxinucleotídeos (dGTP, dATP, dTTP e dCTP) que constituem o DNA e de um DNA polimerase termoestável, os iniciadores permitem que se comece a síntese das cadeias de DNA que são complementares às cadeias de DNA que formam a seqüência branco. Uma vez terminada a síntese das cadeias novas de DNA, estas servem como padrões para sintetizar mais cadeias de DNA em ciclos subseqüentes, sob três temperaturas diferentes: 1) desnaturação do DNA, entre 93°C e 95°C; 2) reassociação do DNA com os oligonucleótideos iniciadores, normalmente entre 50°C e 70°C, dependendo da complexidade dos oligonucleotídeos e; 3) síntese de DNA, entre 70°C e 75°C, dependendo da DNA polimerase. O procedimento anterior converte esta etapa em uma reação em cadeia que depois de 25 ciclos de síntese de DNA originou aproximadamente 10^5 cópias da seqüência em questão, que pode ser visualizada com luz ultravioleta em uma eletroforese em gel de agarose (Fig. 30.4). A aplicação deste procedimento foi possível graças à descoberta de DNA polimerases termoestáveis que resistem aos ciclos de aumento de temperatura descritos, das quais destacam-se as enzimas Taq DNA polimerases obtidas da bactéria *Thermus aquaticus*.

A seguir, serão descritos os métodos mais usados para a identificação de mutações em pacientes com imunodeficiências primárias.

Identificação de Alelos por Tamanho ou por Meio do Efeito de Enzimas de Restrição

Este método é muito útil para o diagnóstico de mutações que se apresentam com uma freqüência maior que outras nos genes afetados por várias doenças genéticas. Pode-se detectar deleções ou inserções pequenas se os oligonucleotídeos são definidos e delimitam a região com a possível mutação. Depois da amplificação, os alelos normais e mutados podem ser discriminados por intermédio de eletroforese em gel de poliacrilamida ou de agarose (Fig. 30.5).

Quando ocorrem substituições de nucleotídeos que modificam um sítio de restrição, é possível diferenciar o alelo mutante do normal, após uma PCR, submetendo o fragmento de DNA amplificado a uma digestão com a endonuclease de restrição para este sítio e separando os fragmentos com uma eletroforese em poliacrilamida ou agarose (Fig. 30.6).

Técnica de Análise de Polimorfismos Conformacionais de Cadeia Simples de DNA (SSCP)

Esta é uma das metodologias mais populares para identificação de mutações, não só em doenças genéticas, como as imunodeficiências primárias, mas, também, em certos tipos de câncer, nos quais mutações em certos genes podem ser um indicativo do prognóstico da doença. Com esta técnica, realiza-se uma análise da seqüência de DNA genômico ou de DNA complementar (caso se tenha obtido RNA do paciente), o que permite identificar na maior parte

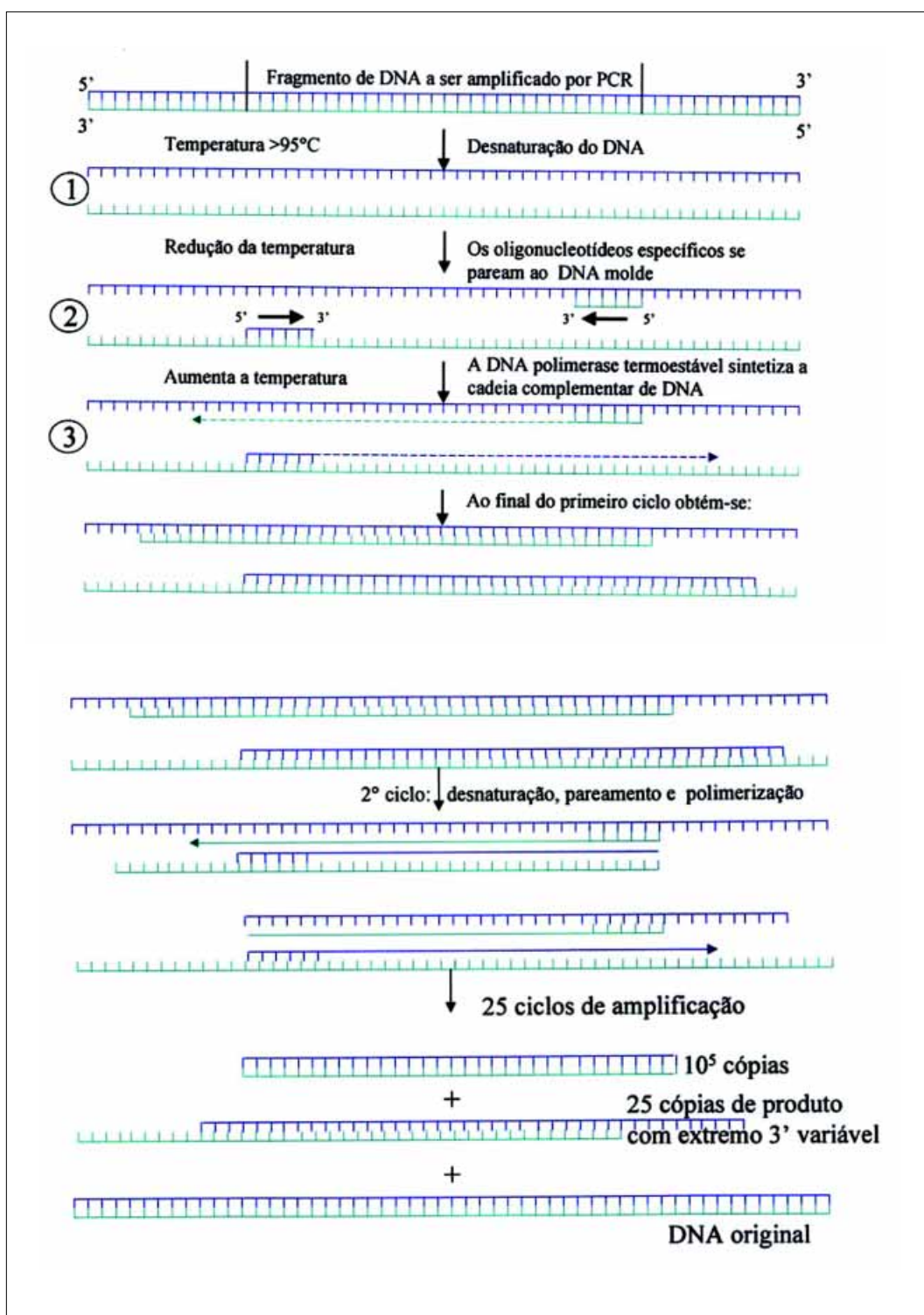



Fig. 30.3 — *A. Na reação em cadeia de polimerase (PCR) obtém-se uma amplificação de uma região definida de DNA, graças ao uso de oligonucleotídeos que se unem de maneira específica ao DNA molde (2) depois que este foi desnaturado (1), o qual permite a síntese de uma cadeia complementar ao DNA molde (3). B. A partir do segundo ciclo da reação, sintetizam-se fragmentos de um tamanho definido, os quais se duplicam em cada ciclo subseqüente, o que permite uma amplificação logarítmica dos fragmentos: 2, 4, 8, 16, 64… até obter aproximadamente 10^5 cópias da região para cada DNA inicial.*

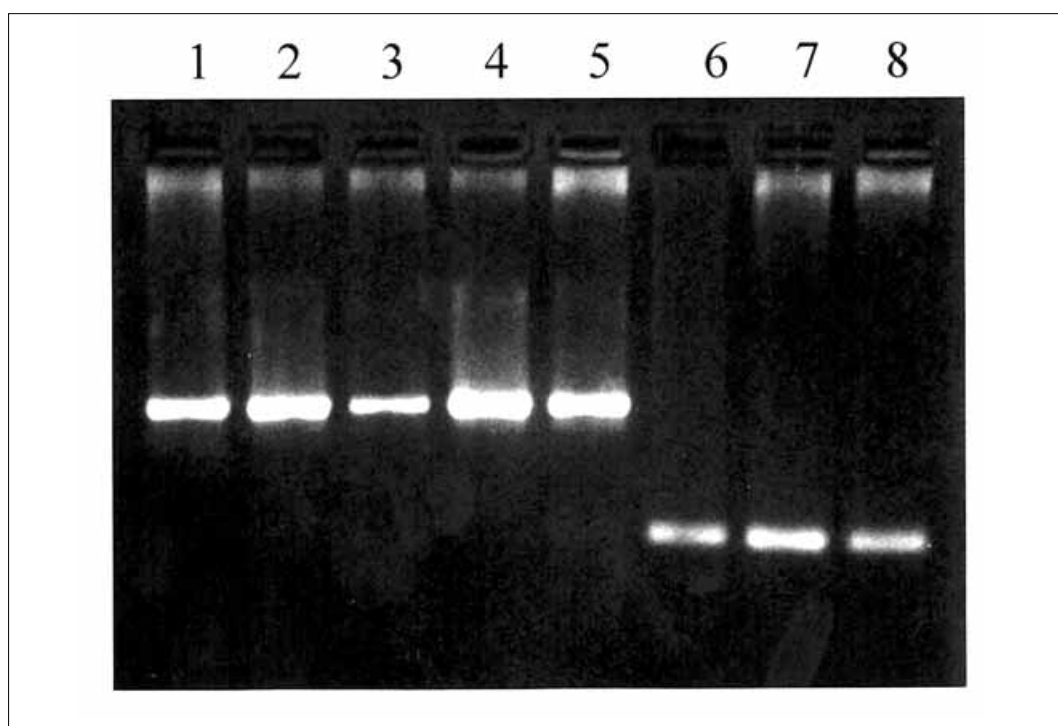



Fig. 30.4 — *Visualização de dois fragmentos diferentes de DNA ampliados com a técnica de PCR, a partir de amostras genômicas de DNA de indivíduos diferentes. Os fragmentos podem ser observados por meio de luz ultravioleta em um gel de agarose depois da coloração com brometo de etídio.*

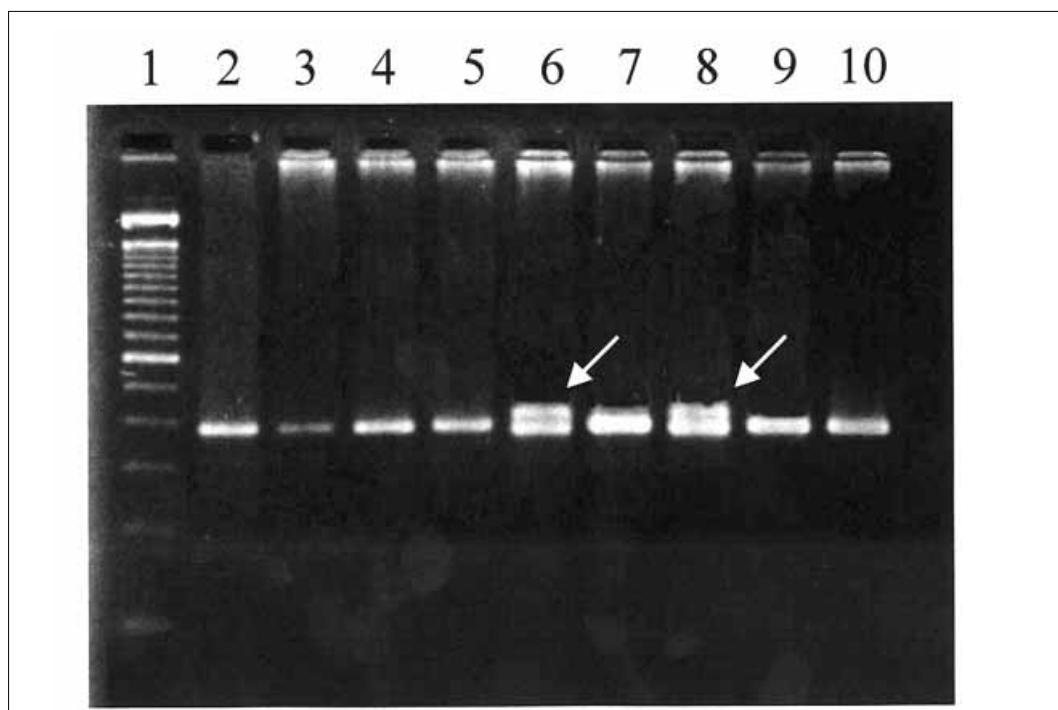



Fig. 30.5 — *Gel de agarose colorido com brometo de etídio no qual se observa nos indivíduos localizados nas linhas 6 e 8, a presença de dois fragmentos de DNA diferentes (indicados pelas setas), ampliados a partir da mesma amostra utilizando os mesmos oligonucleotídeos. Isto se deve a que ambos os indivíduos têm dois alelos que se diferenciam entre si porque um deles tem uma deleção de cinco nucleotídeos.*

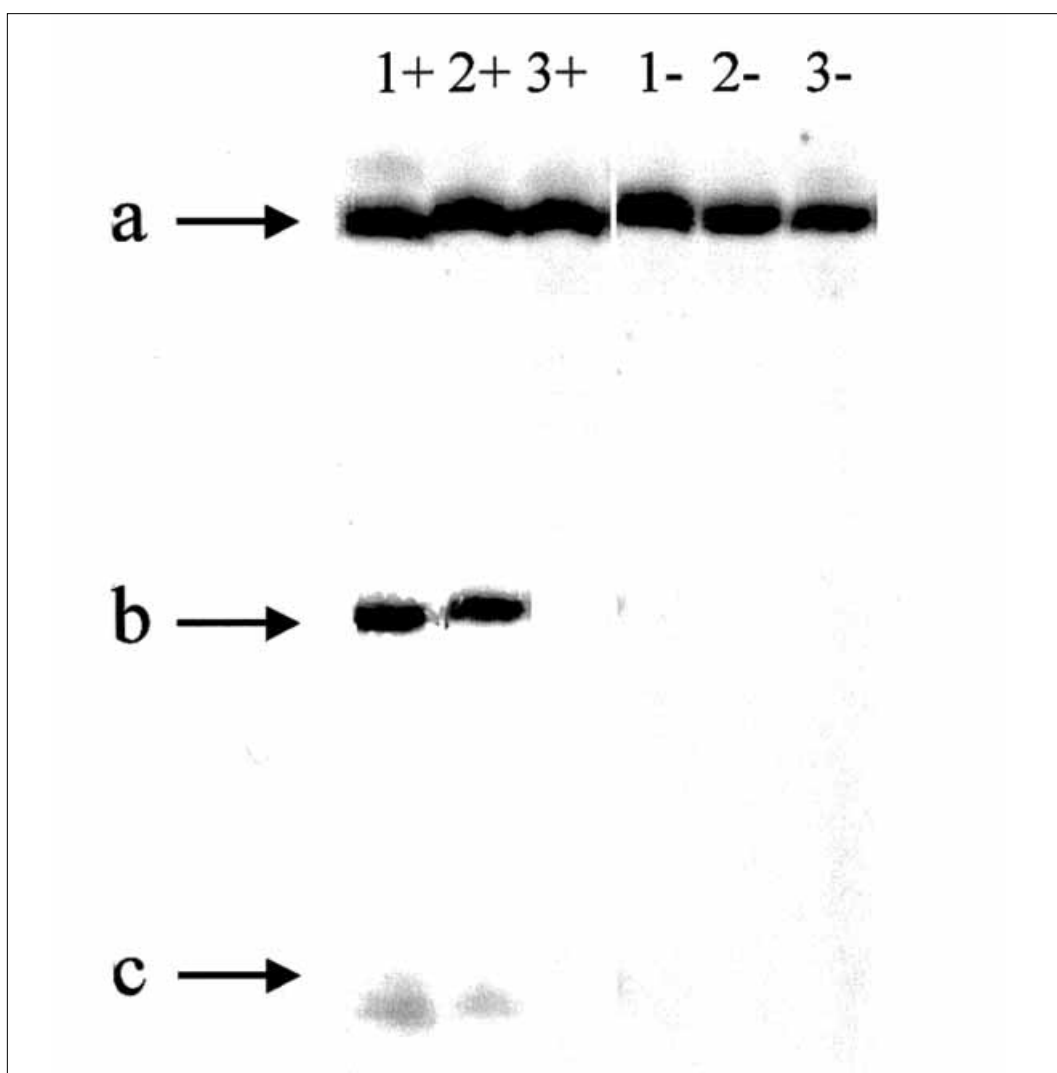



Fig. 30.6 — *Também é possível identificar diferenças genéticas por meio de PCR utilizando a capacidade das endonucleases de restrição de cortar seqüências específicas de DNA. Nesta eletroforese em um gel de poliacrilamida, observa-se que quando os fragmentos do DNA obtidos dos indivíduos 1 e 2 são submetidos a tratamento (1+ e 2+) com uma enzima que o corta em um único lugar, são gerados dois fragmentos diferentes (b e c), enquanto o DNA do indivíduo 3 não sofre nenhum corte. Este resultado é devido à mutação que o indivíduo 3 sofre e que impede o reconhecimento ou a ação da enzima naquela região do DNA. Como se pode observar, a digestão do DNA não está completa, pois parte do fragmento está sem digerir (a). Como controle da reação realizou-se uma eletroforese dos fragmentos sem digerir com a enzima (1^-, 2^- e 3^-).*

dos casos o exon ou região afetada do gene. Esta metodologia consiste na amplificação, a partir do DNA genômico, dos fragmentos que codificam o gene de interesse para o qual se realiza uma PCR, utilizando oligonucleotídeos específicos marcados com um radioisótopo.

Os fragmentos de DNA de dupla cadeia gerados são submetidos ao calor, isto permite a separação das duas cadeias de DNA e, então, realiza-se uma eletroforese em gel de poliacrilamida em condições nativas, o qual permite que se mantenha a conformação própria de cada cadeia de DNA. Depois, o gel que contém os fragmentos marcados com radioatividade é colocado em contato com uma camada radiográfica (auto-radiografia), o que permite revelar o sítio até o qual migraram os fragmentos de DNA (Fig. 30.7).

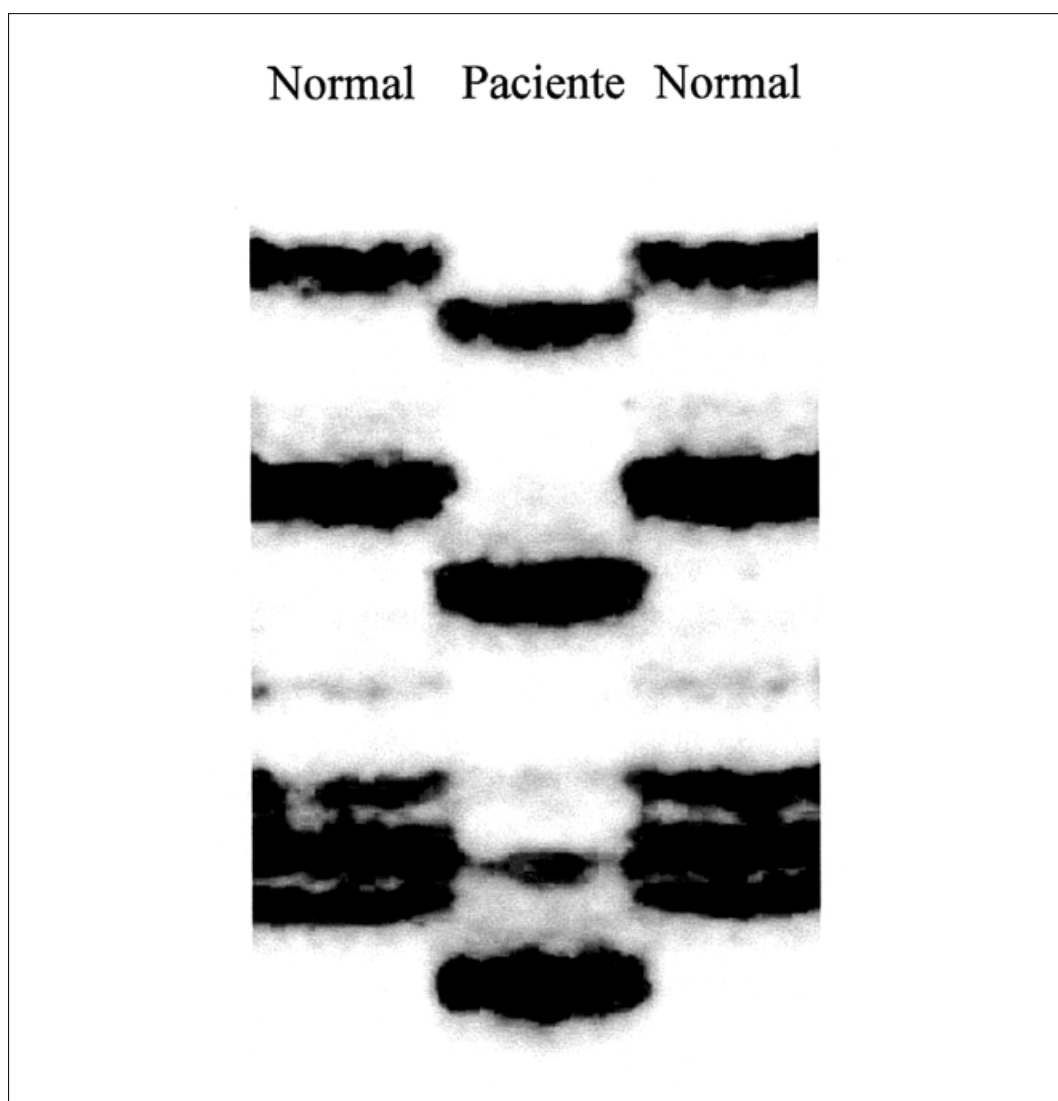



Fig. 30.7 — *Na técnica de SSCP, depois de ampliar uma região definida do DNA, o fragmento é submetido a uma eletroforese de poliacrilamida. Como se pode observar nesta figura, as cadeias simples de DNA obtidas no paciente apresentam uma migração eletroforética muito mais rápida do que a observada nos indivíduos normais. Isto se deve a uma mutação no DNA que modificou as interações intraquaternárias das cadeias simples do DNA ampliado.*

Deste modo, as cadeias diferentes de DNA separam-se de acordo com sua conformação e não só por seu peso molecular, o qual permite identificar mudanças na cadeia de DNA ao comparar o padrão eletroforético de um paciente com a de um indivíduo normal. Isto se deve às interações moleculares entre os distintos nucleotídeos de um DNA de cadeia simples e depende da seqüência de bases que este tenha; assim, a mudança até de um único nucleotídeo pode alterar as conformações secundárias e terciárias dos fragmentos de DNA e, portanto, terão uma migração diferente (Fig. 30.8).

SEQÜENCIAMENTO DO DNA

Depois de identificar a área do gene onde uma mutação existe, possivelmente, procede-se ao seqüenciamento do DNA, o qual permite a confirmação definitiva e a identificação do tipo

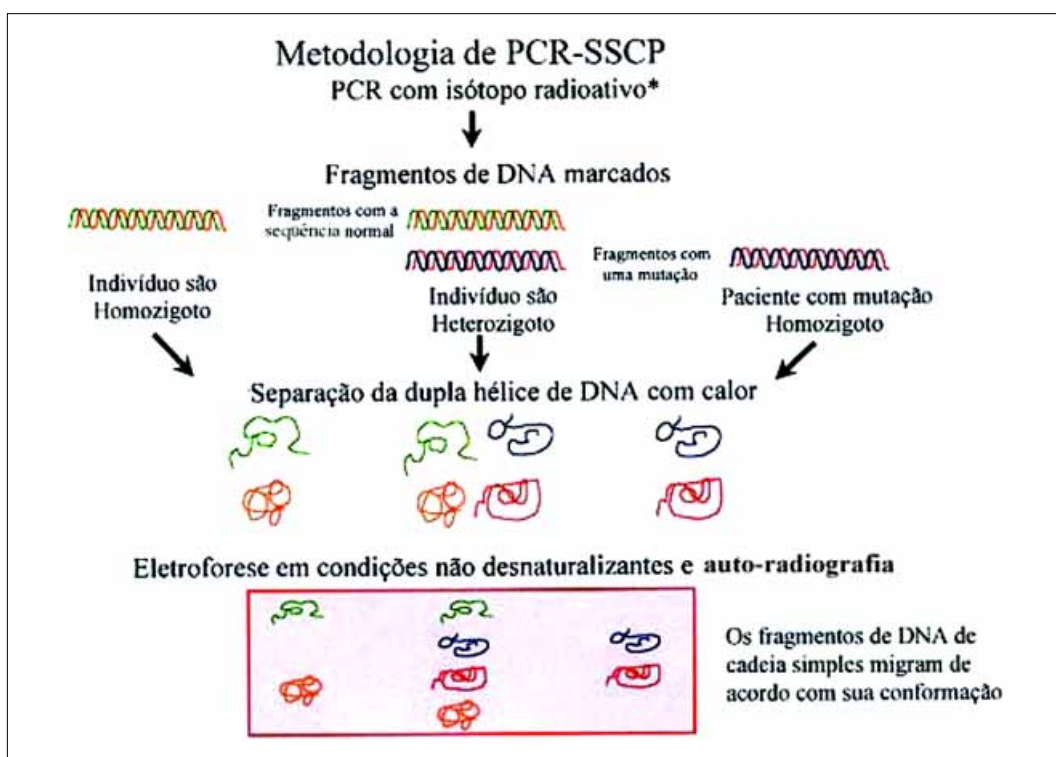



Fig. 30.8 — *Nesta figura são esquematizadas as bases teóricas da técnica de SSCP. Como foi mencionado previamente, as mutações que ocorrem dentro do fragmento a ser analisado modificam a conformação do DNA e, portanto, a velocidade com que se pode migrar em um gel de poliacrilamida.*

de mutação que se encontra no genoma de cada paciente. Atualmente, a maioria dos protocolos de seqüenciamento de DNA baseiam-se na incorporação enzimática de dideoxinucleotídeos (análogos de deoxinucleotídeos sem o grupo hidroxil do carbono na posição 3' da deoxirribose), o qual foi facilitado graças a técnica de PCR e a criação de DNA polimerases termoestáveis com características específicas.

Para este seqüenciamento realiza-se uma primeira amplificação a partir do DNA genômico ou do DNA complementar (cDNA) do exon ou da região de interesse por intermédio de uma PCR, como descrito previamente. Depois de purificar o fragmento de DNA amplificado, realizam-se quatro reações de amplificação para cada amostra a ser seqüenciada, mas desta vez utiliza-se só um dos oligonucleotídeos iniciadores marcados com um radioisótopo e na presença de uma mistura que contém só um dos quatro dideoxinucleotídeos (ddGTP, ddATP, ddTTP ou ddCTP), além dos deoxinucleotídeos normais em uma certa concentração. Quando se procede com a síntese de DNA nestas condições, a dupla cadeia de DNA se polimeriza até o sítio onde se incorpora um dos ddNTP, pois estes dideoxinucleotídeos não participam da união fosfodiéster com o carbono 3', o qual indica que se pare a síntese da cadeia de DNA. Deste modo, cada uma das quatro reações que se realizaram geram todo um espectro de moléculas marcadas de DNA de tamanhos diferentes, com o mesmo extremo 5' mas com um extremo 3' variável, que representam todos e cada um dos nucleotídeos que constituem o fragmento analisado (Fig. 30.9).

Os fragmentos de DNA cujo tamanho difere em um único nucleotídeo podem ser separados por intermédio de eletroforese em gel de poliacrilamida sob condições desnaturantes. Depois desta eletroforese, o gel é secado em filtro de papel e submetido a uma auto-radiografia pelo tempo necessário para que se revelem as bandas que constituem a seqüência (Fig. 30.10).

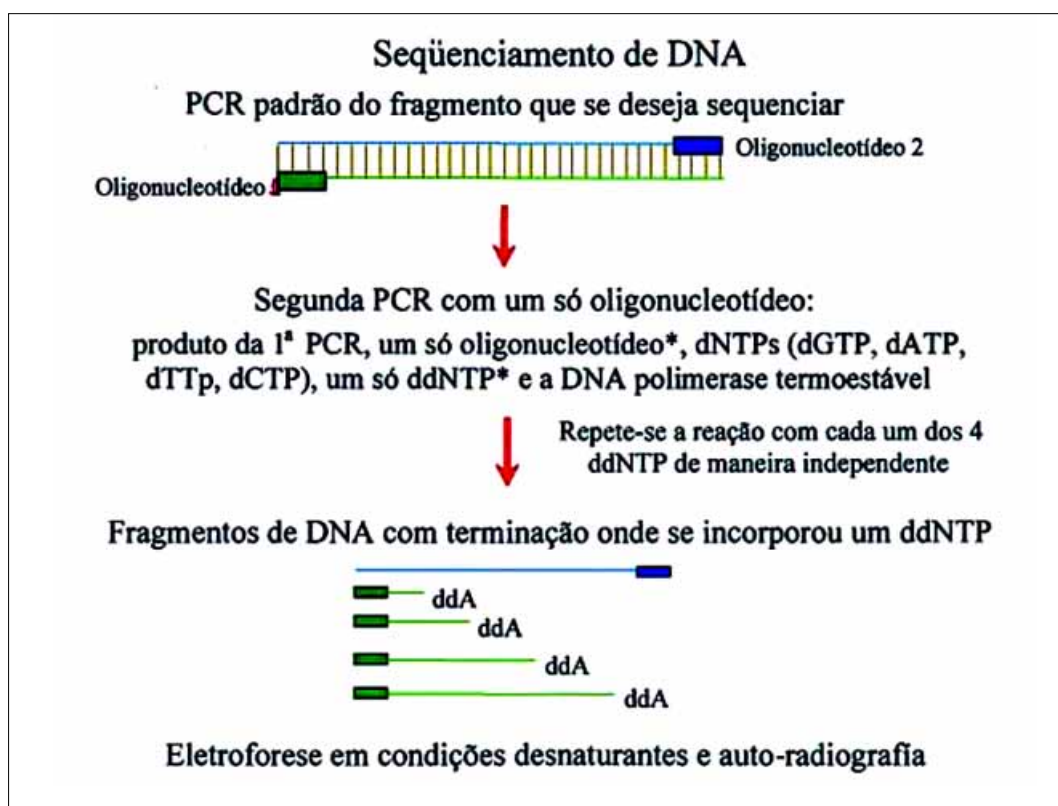



Fig. 30.9 — *O seqüenciamento do DNA utilizando o método enzimático baseia-se na inibição da síntese do DNA quando se incorpora um dideoxinucleotídeo em uma cadeia crescente de DNA. Nesta figura, representa-se a síntese dos diferentes fragmentos de DNA que freiam sua polimerização quando se incorpora um ddATP, o qual indica que na cadeia de DNA usada como molde encontra-se uma timidina nessas posições. Esta reação repete-se a cada um dos outros três dideoxinucleotídeos (ddGTP, ddTTP, ddCTP).*

As mutações que podem ser identificadas nas imunodeficiências primárias são muito heterogêneas. Em algumas ocasiões são deleções que afetam o gene inteiro ou grande parte do DNA que codifica. Em outros casos são apresentados suplementos ou deleções de alguns poucos pares de bases, que podem conduzir a uma mudança na forma de leitura do mensageiro de RNA e, então, à interrupção prematura da síntese da proteína durante a tradução no ribossoma. Em muitos casos ocorrem mutações pontuais nos lugares de reconhecimento para a leitura do RNA, o que interfere com a geração do transcrito final, adquirindo exons perdidos ou introns retidos no RNA mensageiro final. São apresentadas outras mutações pontuais na região que codifica para a proteína na qual a substituição de um nucleotídeo por outro produz a mudança de um aminoácido para um códon de interrupção prematura (mutações sem sentido ou *nonsense*) ou de um aminoácido para outro (mutação com mudança de sentido ou *missense*). Independentemente do tipo de mutação que é gerado, freqüentemente observa-se que RNAs mensageiros dos genes mutados apresentam uma diminuição significante da transcrição ou são muito instáveis, o que faz resulta em transcrições difíceis de se reconhecer.

CARACTERIZAÇÃO DOS GENES ENVOLVIDOS EM OUTRAS IMUNODEFICIÊNCIAS PRIMÁRIAS

Além das imunodeficiências primárias descritas na Tabela 30.1, nos quais o defeito genético já está definido, outras imunodeficiências de apresentação relativamente comum existem, nas

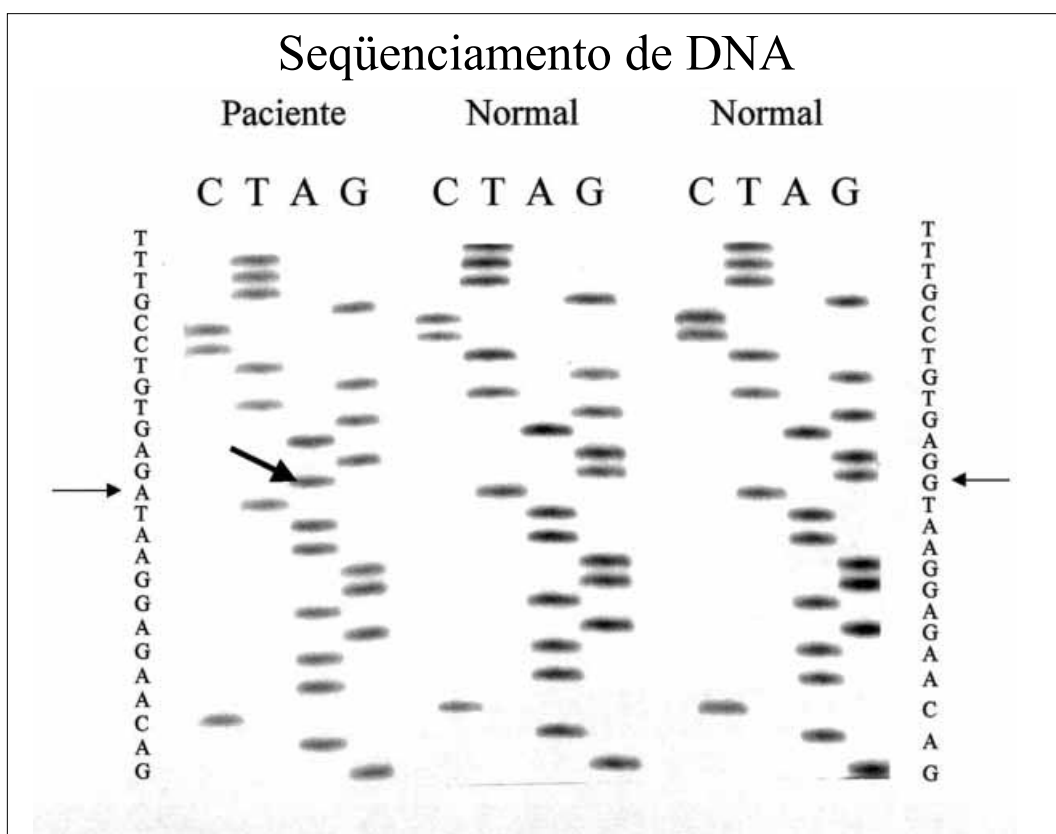



Fig. 30.10 — *Nesta figura observa-se a seqüência de um fragmento de DNA genômico do gene que codifica a proteína 67-phox do sistema oxidase das células fagocíticas. A mutação que se encontra indicada pelas setas (transição de G a A) impede a expressão desta proteína e, portanto, conduz à imunodeficiência primária conhecida como doença granulomatosa crônica.*

quais ainda não está estabelecido qual o gene afetado, como por exemplo, na imunodeficiência comum variável ou na síndrome de hiper IgE. Para a identificação do lócus genético afetado e, em último caso, do gene responsável por estas doenças, existem vários recursos metodológicos que podem ser aplicados aos pacientes ou famílias com um ou vários membros afetados.

Identificação de um Produto Protéico Anormal

Este recurso permitiu caracterizar a deficiência de enzimas como a ADA e a PNP, entre outras, porém, a identificação da proteína anormal em outros defeitos imunes não teve muito êxito, pois muitos produtos protéicos têm uma expressão tissular restrita ou só são ativos em estágios precoces da diferenciação.

Anormalidades Citogenéticas

Em vários distúrbios genéticos complexos apresentam-se alterações de vários tecidos ou órgãos, modificações no número ou estrutura de um cromossomo e, portanto, as técnicas citogenéticas podem facilitar a identificação dos genes responsáveis pelos defeitos. Graças ao desenvolvimento de métodos citogenéticos mais sensíveis como a hibridização fluorescente *in situ* (FISH), podem ser identificadas anormalidades genéticas muito pequenas e, deste modo,

permitir a localização cromossômica de genes associados a várias doenças. O melhor exemplo de uma anormalidade citogenética que conduziu à identificação de um gene associado a uma imunodeficiência primária, foi a deleção intersticial do cromossomo Xp21 em um paciente que sofria de vários distúrbios que incluíam a doença granulomatosa crônica, distrofia muscular de Duchenne, retinite pigmentosa e anemia hemolítica de McLeod. A síndrome de DiGeorge foi associada com deleções do cromossomo 22q11 em cerca de 20% a 25% dos pacientes e utilizando FISH pode-se detectar microdeleções em um número significativamente maior de casos. Por outro lado, a trissomia do 21 ou síndrome de Down acompanha-se de uma diminuição da resposta imune *in vitro* e de um aumento da incidência de auto-imunidade e de infecções nos pacientes.

MAPEAMENTO E CARACTERIZAÇÃO DO GENE AFETADO

POLIMORFISMOS DO DNA ASSOCIADOS A DEFEITOS GENÉTICOS

Em muitas ocasiões, variações na seqüência de DNA existem e são herdadas com um padrão mendeliano simples e encontram-se associadas a transtornos genéticos; tais polimorfismos foram denominados marcadores genéticos. Estes marcadores podem corresponder a variações nos sítios de reconhecimento ou de corte para enzimas de restrição (estes geram os polimorfismos na longitude de fragmentos de restrição ou RFLPs) ou podem ser gerados por seqüências repetitivas de comprimento variável, tais como di —, tri — ou tetranucleotídeos. Graças à presença de 100 ou talvez milhares destes marcadores, pode-se praticar a análise de ligação de um certo marcador genético com um distúrbio genético, e, deste modo, definir a proximidade do polimorfismo com a mutação responsável pelo fenótipo em questão.

ANÁLISE DE LIGAÇÃO

Quando não existem anormalidades citogenéticas que indicam a localização cromossômica de um distúrbio genético, o mapeamento genético depende da análise de ligação entre um marcador genético e o gene afetado em famílias com vários indivíduos afetados por uma doença, com um padrão de herança mendeliano clássico. Esta análise é possível graças ao fenômeno de recombinação meiótica ou de cruzamento que acontece durante a gametogênese. A probabilidade de cruzamento entre os dois lócus (o marcador e o defeituoso), ou seja, a probabilidade de não serem herdados juntos, é uma medida da distância genética entre eles e, portanto, deveria refletir uma medida da distância física existente entre ambos lócus naquele cromossomo (Fig. 30.11). Quanto mais separados estão, maior é a probabilidade de que ocorra o cruzamento e, que não sejam herdados juntamente. Ao contrário, dois lócus próximos em um cromossomo mostraram uma baixa freqüência de recombinação entre os indivíduos descendentes dos portadores e, então, são fundamentais para a localização cromossômica do defeito genético em questão. Quando a freqüência de recombinação é menor que 10%, isto é, o *locus* está relativamente próximo, a freqüência de recombinação se traduz em distância genética, a qual se mede em centiMorgans (cM), onde 1% de freqüência de recombinação considera-se igual a 1cm e em termos físicos 1cm representa aproximadamente 1.000.000 de pares de bases de DNA.

Quando se desconhece o lócus no qual está o gene responsável por uma doença, a análise começa determinando-se o genótipo dos membros das famílias dos pacientes para um número grande de marcadores genéticos polimórficos (ao redor de 300) cujas posições são conhecidas ao longo de cada cromossomo. Logo se aplica uma análise estatística de probabilidades para determinar qual marcador polimórfico está associado à doença. A ligação da doença com um marcador de localização conhecida, localiza o gene defeituoso na mesma região cromossômica deste marcador.

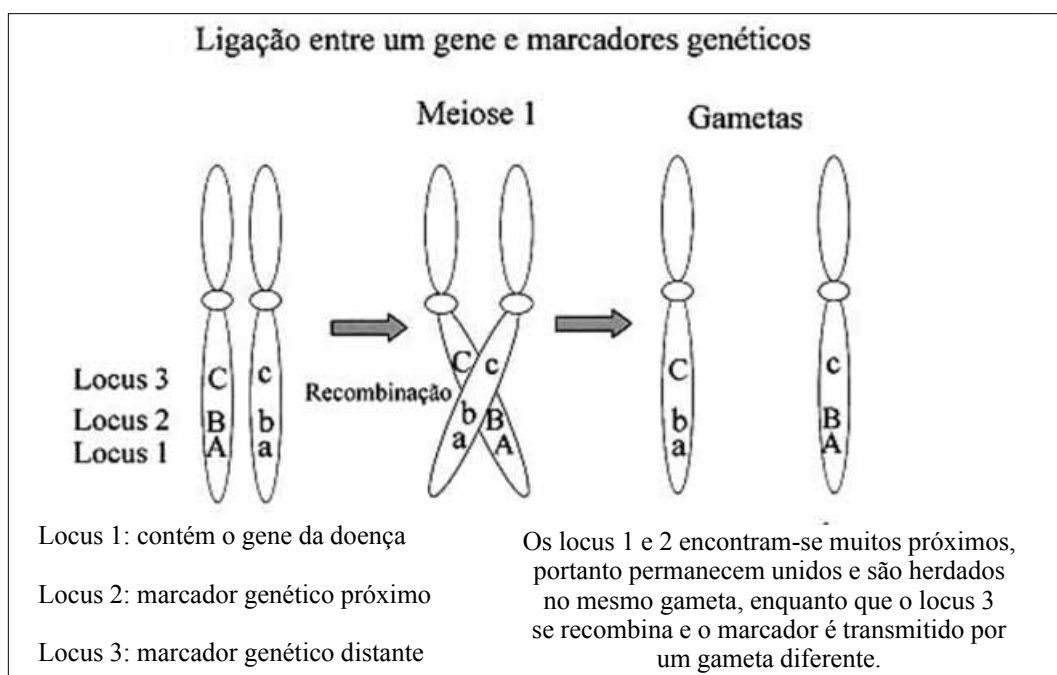



Fig. 30.11 — *Quando está sendo identificado o gene responsável por uma doença genética, primeiro é necessário encontrar um marcador genético polimórfico que está muito próximo (ligado) ao gene que se quer localizar (lócus 1 e 2). Deste modo, a probabilidade de recombinação (entrecruzamento e troca de DNA) durante a meiose em um sítio localizado entre as duas regiões é muito baixa, isto é, é improvável que gene e marcador estejam em gametas diferentes. Se o lócus do marcador genético é muito longe (lócus 3), a probabilidade que gene e marcador (A e C) sejam segregados em gametas diferentes é muito alta e, portanto, não permite fazer um seguimento da localização do gene de interesse nos indivíduos afetados ou portadores.*

Clonagem Posicional

Uma vez localizado o gene de uma doença em uma determinada região de um cromossomo, todos os genes localizados nesta região devem ser isolados e analisados como candidatos a responsáveis pela mutação para o fenótipo da doença. Há quatro recursos básicos para identificar os genes defeituosos.

O primeiro consiste na construção de cromossomos artificiais de leveduras (YACs) ou de bactérias (BACs) nos quais se incorpora entre 100 e 1.000kb de DNA genômico humano que contém a região com o gene da doença. Estes podem ser usados para obter o RNAm dos genes localizados na região de interesse.

No segundo, o DNA genômico da região em foco é analisado com a finalidade de identificar características próprias dos genes. Os exons candidatos contêm uma marca de leitura aberta para a tradução em proteína e estão limitados por sinais de processamento em seus extremos 5' e 3'. Também, freqüentemente, a região 3' não traduzida do gene contém sinais para a poliadenilação, enquanto que na região 5' de muitos genes encontram-se repetições de CpG (citosina seguida por guanina com uma freqüência maior que a esperada). Todas estas características permitem localizar genes ainda desconhecidos dentro de uma certa região do DNA genômico.

O terceiro recurso baseia-se na comparação da região em estudo com os bancos de dados existentes de genotecas de cDNA que foram obtidas a partir dos RNAs mensageiros de todos os genes expressos em um certo tecido. De cada um deste clones de cDNA seqüencia-se um fragmento curto (300-400 pares de bases) e esta seqüência serve como uma marca específica (etiqueta) para aquele gene. Estas seqüências são conhecidas como marcas de seqüências expressas (ESTs).

Finalmente, e graças ao recente desenvolvimento tecnológico, pode-se obter a seqüência de DNA da região inteira em estudo, em pouco tempo. Utilizam-se programas computadorizados para a análise de seqüências de DNA que permitem identificar os marcadores característicos de genes dentro desta região.

IDENTIFICAÇÃO DO GENE AFETADO

Depois da identificação de um grupo de genes candidatos, o que é geralmente realizado por intermédio da combinação de vários métodos previamente descritos, procede-se à determinação de qual destes genes está associado com a doença. Inicialmente, confirma-se se as seqüências identificadas são genes que realmente estão sendo transcritos nos tecidos relevantes, o que se obtém pela hibridização de RNAm (*Northern blot*) ou identificando clones em genotecas de cDNA. Finalmente, compara-se a seqüência de DNA dos genes candidatos: os alelos dos pacientes deveriam apresentar mutações que alteram a estrutura ou a expressão do gene ou da proteína que este codifica, os quais estão ausentes nos alelos dos indivíduos normais.

ACONSELHAMENTO GENÉTICO

Quando se está diante de uma família que apresenta um indivíduo afetado por uma imunodeficiência primária ou com história familiar prévia, o principal objetivo de um aconselhamento genético é obter a informação apropriada para definir a probabilidade deste evento acontecer novamente. Esta informação pode ser obtida por uma análise da genealogia da família afetada, ainda que, do ponto de vista tecnológico, esta seja uma forma mais simples, cada vez mais torna-se difícil se obter uma informação confiável desta forma, pois este método baseia-se em identificar todos os membros da família com um fenótipo sugestivo da doença e, hoje em dia, com o tamanho reduzido das famílias, é menor a possibilidade para se detectar os membros afetados. Porém, agora pode-se obter esta informação por intermédio da análise genética do paciente e seus familiares. O tipo de análise que se pode fazer dependerá do conhecimento que existe sobre o gene ou genes afetados na doença a ser estudada.

Há duas maneiras de se realizar um diagnóstico genético:

- *Análise genética direta*: consiste em analisar uma amostra dos familiares do paciente, geralmente DNA ou RNA, com o propósito de identificar a presença de uma mutação no gene que se associa à doença. À medida que se identificam mais genes e que as técnicas de diagnóstico molecular são desenvolvidas, torna-se mais fácil a identificação de mutações associadas com um grande número de condições. Esta análise informa unicamente sobre o indivíduo estudado, portanto, para oferecer algum aconselhamento genético é necessário estudar a família.
- *Ligação genética*: esta é uma análise familiar na qual marcadores genéticos são utilizados para descobrir se um indivíduo afetado herdou o cromossomo anormal de um pai heterozigoto. Este estudo informa sobre a segregação do segmento de um cromossomo na família e, neste caso, é indispensável contar com a informação do membro afetado pela doença.

Com estas análises pode-se definir o padrão de herança e, portanto, oferecer um cálculo dos riscos existentes de recorrência da doença em uma gestação futura dos pais de um indivíduo portador. Quando se identifica uma doença autossômica recessiva na qual ambos os pais são portadores assintomáticos, a probabilidade de recorrência será de uma para quatro gestações novas. Em uma doença ligada ao cromossomo X na qual se demonstra que a mãe do paciente é portadora, existe 50% de probabilidade que cada filho do sexo masculino ser afetado e que cada filha seja portadora do gene defeituoso.

Em alguns casos, também se pode oferecer um cálculo dos riscos para outros membros da família. Por exemplo, as irmãs de um paciente com uma imunodeficiência ligada ao cromossomo X, portadoras do defeito genético, têm 50% de probabilidade de ter os filhos do sexo masculino afetados pela doença. No caso dos irmãos (homens e mulheres) de um paciente afetado por uma imunodeficiência autossômica recessiva, portadores do gene defeituoso, a probabilidade de ter um filho afetado pela doença, depende da incidência da doença, isto é, da freqüência do genótipo na população. Para este caso, deveriam ser calculadas as freqüências gênicas e genotípicas com base na distribuição de Hardy-Weinberg.

A lei de Hardy-Weinberg ou do equilíbrio genético determina a freqüência dos genótipos individuais em função da freqüência dos alelos em uma população que apresenta um pareamento ao acaso, isto é, a possibilidade de pareamento aleatório entre os homens e mulheres. Se dois alelos de um gene são representados por A e a, há três possíveis genótipos: AA, Aa e aa. Se as freqüências dos dois alelos são p e q respectivamente, a freqüência de equilíbrio do três genótipos é determinada por: $(p + q)2 = p2 + 2pq + q2$. O que sugere esta lei é que as freqüências gênicas permanecem constantes de geração para geração.

Quando um casal normal, sem uma história familiar importante, tem uma criança com uma imunodeficiência primária, da qual não se conhecem as bases genéticas, decidir o modo de herança e o risco de recorrência da doença pode ser bastante difícil de resolver. A doença pode ser autossômica recessiva com ambos os pais portadores assintomáticos; pode ser autossômica dominante devido a uma mutação nova nas células germinativas de um dos pais; pode ser ligada ao cromossomo X (se a criança é do sexo masculino) e a mãe é portadora de um gene defeituoso; ou, em poucos casos, pode se apresentar como conseqüência de um dano genético em células do sistema imune que a criança sofreu durante o seu desenvolvimento embrionário.

Outro aspecto atual e importante do aconselhamento genético nas imunodeficiências primárias é o diagnóstico pré-natal. É possível obter o DNA das células das vilosidades coriônicas do feto em formação, entre a oitava e nona semanas ou do líquido amniótico, após a 12ª semana e, pode-se realizar um diagnóstico molecular exato que permite definir a existência ou não de um defeito genético no embrião de uma mãe ou uma família que é portadora do gene defeituoso. Quando se faz um diagnóstico pré-natal de uma imunodeficiência primária, tanto a família como o médico enfrentam decisões muito difíceis. Nos países em que a legislação permite, o aborto terapêutico pode ser uma opção para os pais; porém, conta-se com opções de tratamento neonatal ou, até mesmo, pré-natal, corrigindo-se o defeito imunológico. O transplante de medula óssea pouco tempo após o nascimento oferece uma esperança de corrigir o defeito nas crianças, o que se tem praticado. Em vários casos, realiza-se o transplante de medula óssea *in utero* com resultados bastante prósperos. Finalmente, vários protocolos de terapia gênica, com o propósito de corrigir defeitos imunológicos, têm sido desenvolvidos e pode ser o futuro para nossos pacientes com imunodeficiências primárias.

CONCLUSÃO

Com o que foi exposto, conclui-se que, embora tenha avançado muito o conhecimento da genética das imunodeficiências primárias, possivelmente um número muito grande de defeitos imunológicos ainda não foi caracterizado ou nem mesmo foi descrito. Este último, pode ser explicado porque pela associação com defeitos tão graves que são incompatíveis com a vida ou por serem tão leves produzem manifestações clínicas semelhantes a processos infecciosos comuns que não despertam uma grande suspeita diagnóstica. Porém, seja qual for a situação, conta-se hoje com uma tecnologia genética e molecular que permitirá, no futuro, identificar todas as possíveis alterações imunológicas e, deste modo, desvendar os segredos do funcionamento do sistema imune.

BIBLIOGRAFIA

1. Bailey AL. Single-stranded conformational polymorphisms. In: Innis MA, Gelfand DH, Sninsky JJ (eds): PCR Strategies. San Diego: Academic Press, pp. 121-129, 1995.
2. Brow MAD. Sequencing with Taq DNA polymerase. In: Innis MA, Gelfand DH, Sninsky JJ, White TJ (eds). PCR Protocols. A guide to methods and applications. San Diego: Academic Press, Inc., pp. 189-196, 1990.
3. Cooper DN, Krawczak M, Antonorakis SE. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds. The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease. 7th ed. New York, McGraw-Hill, pp. 259-291, 1995.
4. Desmaze C, Scambler P, Prieur M, Halford S, Sidi D, Le Deist F, Aurias A. Routine diagnosis of DiGeorge syndrome by fluorescent in situ hybridization. Hum Genet 90:663-665, 1993.
5. Drayna D, White R. The genetic linkage map of the human X chromosome. Science 15:753-758, 1985.
6. Epstein CJ. Down syndrome. In: Scriver CR, Beaudet Al, Sly WS, Valle D, eds. The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease, 7th ed. New York, McGraw-Hill, pp. 749-794, 1995.
7. Flake AW, Zanjani ED. In utero hematopoietic stem cell transplantation. A status report. JAMA 278:932-937, 1999.
8. Litt M, Luty JA. A hypervariable microsatellite revealed by in vitro amplification of a dinucleotide repeat within the cardiac muscle actin gene. Am J Hum Genet 44:397-401, 1989.
9. Orita M, Susuki Y, Sikiya T, Hayashi K. Rapid and sensitive detection of point mutations and DNA polymorphisms using the polymerase chain reaction. Genomics 5:874-879, 1989.
10. Puck JM. Genetic aspects of primary immunodeficiencies. In: Smith CIE, Ochs HD, Puck JM, eds. Primary Immunodeficiency Diseases. A molecular and genetic approach. New York, Oxford Unversity Press, pp. 432-442, 1999.
11. Rolfs A, Schuller Y, Finckh U, Weber-Rolfs I (eds). PCR: principles and reaction components. In PCR: Clinical Diagnostics and Research. Berlin: Spring Verlag, pp. 1-21, 1992.
12. Royer-Pokora B, Kunkel LM, Monaco AP, Goff SC, Newburger PE, Baehner RL, Cole FS, Curnutte JT, Orkin SH. Cloning the gene for an inherited human disorder — chronic granulomatous disease — on the basis of its chromosomal location. Nature 322:32-38, 1986.
13. Sekiya T. Detection of mutant sequences by single-strand conformation polymorphisms analysis. Mutation Res 288:79-83, 1993.
14. Smith CIE, Ochs HD, Puck JM. Genetically determined immunodeficiency diseases: A perspective. In: Smith CIE, Ochs HD, Puck JM, eds. Primary Immunodeficiency Diseases. A molecular and genetic approach. New York, Oxford University Press, pp. 3-11, 1999.
15. Strachan T, Read AP (eds). Before we start — genetic data and the Internet. In: Human Molecular Genetics 2. Oxford, UK, BIOS Scientific Publisher Limited, pp. ix-xxiii, 1999a.
16. Strachan T, Read AP (eds). Instability of the human genome: mutation and DNA repair. In: Human Molecular Genetics 2. Oxford, UK, BIOS Scientific Publisher Limited, pp. 209-240, 1999b.
17. Strachan T, Read AP (eds). Genetic testing in individuals ans populations. In: Human Molecular Genetics 2. Oxford, UK, BIOS Scientific Publisher Limited, pp. 401-426, 1999c.
18. Strachan T, Read AP (eds). Genes in pedigrees. In: Human Molecular Genetics 2. Oxford, UK, BIOS Scientific Publisher Limited, pp. 55-70, 1999d.
19. Tabor S, Richardson CC. A single residue in DNA polymerases of the Escherichia coli DNA polymerase I family is critical for distinguishing between deoxy- and dideoxyribonucleotides. Proc Natl Acad Sci USA 92:6339-6343, 1995.
20. Vihinen M, Lehväslaiho H, Cotton RGH. Immunodeficiency mutation database. In: Smith CIE, Ochs HD, Puck JM, eds. Primary Immunodeficiency Diseases. A molecular and genetic approach. New York, Oxford University Press, pp. 443-447, 1999.
21. Wilson DI, Cross IE, Goodship JA, Brown J, Sacambler PJ, Bain HH, Taylor JF, Walsh JC. Bankier A, Burn J, Wolsten J. A prospective cytogenetic study of 36 cases of DiGeorge syndrome. Am J Hum Genet 51:957-963, 1992.

SEÇÃO 6

Imunodeficências Primárias

CAPÍTULO 31

Considerações Gerais

Anete Sevciovic Grumach
Alberto José da Silva Duarte

INTRODUÇÃO

O sistema imune é parte de um sistema de defesa que protege o indivíduo da invasão de microrganismos. As barreiras iniciais são a pele, mucosas e as substâncias por elas secretadas. Quando os agentes infecciosos atravessam estas barreiras, outros fatores não específicos do hospedeiro, tais como citocinas e o complemento, atuam. Estes componentes juntamente com mecanismos específicos, como os anticorpos e linfócitos, constituem o sistema imune. Uma ou mais alterações dos mecanismos de defesa do organismo podem resultar em maior suscetibilidade aos processos infecciosos e caracterizam as imunodeficiências.

As imunodeficiências primárias resultam de defeitos congênitos do sistema imunológico e infecções virais, fúngicas, bacterianas e por protozoários de gravidade variável podem ocorrer. O sistema imune pode também ser afetado secundariamente por várias condições patológicas, como tumores, doenças metabólicas e desnutrição, ou, ainda, por drogas, e resultar nas imunodeficiências secundárias. As causas mais comuns de imunodeficiências são as adquiridas.

O acometimento do sistema imune (primário ou secundário) foi classificado, segundo a Organização Mundial de Saúde (1999), em:

- predominantemente humoral (anticorpos) (Tabela 31.1) (vide Cap. 32);
- imunodeficiências combinadas (humoral e celular) (Tabela 31.2) (vide Cap. 33);
- outras síndromes bem definidas (Tabela 31.3) (vide Caps. 34, 35 e 38);
- distúrbios de fagócitos (Tabela 31.4) (vide Cap. 36);
- deficiências de complemento (Tabela 31.5) (vide Cap. 37);
- imunodeficiências associadas com ou secundárias a outras doenças (Tabela 31.6) (vide Caps. 38 e 42);
- outras imunodeficiências (Tabela 31.7) (vide Caps. 36 e 39).

INCIDÊNCIA

A incidência das imunodeficiências primárias é estimada em um de cada 10.000 indivíduos, com diferenças regionais. A incidência de algumas doenças específicas inclui 1:1.000 para deficiência de IgA em nosso país, 1:100.000 para agamaglobulinemia congênita, 1:66.000 para imunodeficiência comum variável, 1:183.000 para doença granulomatosa crônica e 1:250

Tabela 31.1 Deficiências Predominantemente de Anticorpos	
Agamaglobulinemia ligada ao X	Deleção de gene de cadeia pesada
Agamaglobulinemia autossômica recessiva	Deficiência de cadeia κ
Deficiência de subclasses de IgG	Deficiência de IgA
Deficiência de anticorpos com imunoglobulinas normais ou elevadas	Imunodeficiência comum variável
Síndrome de hiper IgM não ligada ao X	Hipogamaglobulinemia transitória da infância

Tabela 31.2 Imunodeficiências Combinadas	
ID combinada grave T⁻B⁺ ✓ Ligada ao X (deficiência γc) ✓ Autossômica recessiva (deficiência de Jak3)	Hiper IgM ligada ao X Deficiência de purino nucleosídeo fosforilase Deficiência de CPH classe II
ID combinada grave T⁻B⁻ ✓ Deficiência de RAG 1/2 ✓ Deficiência de adenosino deaminase ✓ Disgenesia reticular ✓ Outra	Deficiência CD3γ ou CD3ε Deficiência de ZAP-70 Deficiência de TAP-2
ID combinada grave T⁺B⁻ ✓ Síndrome de Omenn ✓ Deficiência de IL-2Rα	

Tabela 31.3 Outras Imunodeficiências bem Definidas	
Síndrome de Wiskott-Aldrich	Ataxia telangiectasia
Síndrome de Nijmegen	Síndrome de Di George
Imunodeficiência com albinismo: ✓ Síndrome de Chédiak-Higashi ✓ Síndrome de Griscelli	Síndrome linfoproliferativa ligada ao X

Tabela 31.4 Defeitos Congênitos de Fagócitos	
Neutropenia congênita grave	Neutropenia cíclica
Defeito de adesão leucocitária 1 e 2	Deficiência de grânulo específico
Síndrome de Shwachman	Deficiência de G6PD
Doença Granulomatosa Crônica ✓ Ligada ao X ✓ Autossômica recessiva	Defeito micobactericida do leucócito: ✓ Deficiência de receptor de IFN gama 1 ✓ Deficiência de receptor de IFN gama 2 ✓ Deficiência de receptor de IL-12 ✓ Deficiência de IL-12
Deficiência de mieloperoxidase	

Tabela 31.5 Deficiências de Complemento		
Deficiência de C1q	Deficiência de C1r/s	Def. C4
Def. C2 tipos 1 e 2	Def. C3	Def. C5
Def. C6	Def. C7	Def. C8α e C8β
Def. C9	Def. de inibidor de C1	Def. de fator I
Def. de Fator H	Def. de Fator D	Def. de properdina
Def. de MBL		

Tabela 31.6 Imunodeficiências Associadas com ou Secundárias a Outras Doenças	
Instabilidade cromossômica ou defeito de reparo: ✓ Síndrome de Bloom ✓ Xeroderma *pigmentosum* ✓ Anemia de Fanconi ✓ Síndrome ICF ✓ Síndrome de Seckel	Defeitos metabólicos hereditários: ✓ Acrodermatite enteropática ✓ Deficiência de transcobalamina ✓ Acidúria orótica hereditária tipo 1 ✓ Acidemia metilmalônica ✓ Deficiência de carboxilase dependente de biotina ✓ Manosidose ✓ Glicogenose tipo 1b
Defeitos cromossômicos ✓ Síndrome de Down ✓ Síndrome de Turner ✓ Deleções ou anéis no cromossomo 18	
Anormalidades esqueléticas ✓ Displasia esquelética com nanismo ✓ Hipoplasia cartilagem-cabelo	Hipercatabolismo de imunoglobulina ✓ Hipercatabolismo familiar ✓ Linfangiectasia intestinal
Imunodeficiência com retardo de crescimento: ✓ Displasia imuno-óssea de Schimke ✓ Síndrome de Dubowitz ✓ Nanismo de Mulibrey ✓ Displasia quifomélica com ID combinada ✓ Retardo do crescimento, anomalias faciais e imunodeficiência ✓ Progeria	Imunodeficiência com defeitos dermatológicos: ✓ Displasia ectodérmica ✓ Imunodeficiência com ictiose, anosmia e sem polegar ✓ Disqueratose congênita ✓ Síndrome de Netherton ✓ Displasia ectodérmica anidrótica ✓ Síndrome de Papillon-Lefèvre ✓ Ictiose congênita

Tabela 31.7 Outras Imunodeficiências não Classificadas nos Grupos Anteriores
Síndrome de Hiper IgE (S.de Job)
Candidíase mucocutânea crônica
Asplenia ou hiposplenia congênita
Síndrome de Ivermark
Poliatresia intestinal familiar

para deficiência parcial de C4. Considerando-se pacientes hospitalizados, a freqüência das imunodeficiências é maior. Observa-se que nos últimos anos, um número crescente de pacientes vem sendo investigado para distúrbios imunológicos e que o seu diagnóstico tem sido realizado mais precocemente.

Quanto às imunodeficiências secundárias, sua freqüência é muito maior do que a primária e, segundo Stiehm (1996), cerca de 10% das crianças que apresentam processos infecciosos de repetição, serão diagnosticados como portadores de imunodeficiências primárias ou secundárias (Tabela 31.8.).

Tabela 31.8
Freqüências Comparativas das Imunodeficiências Primárias

	Nº de casos	Def. de anticorpos*	Def. celulares*	Def. combinadas*	Def. de fagócitos*	Def. de complemento*
São Paulo (1997)	166	60,8	4,8	9,7	18,7	6
Colômbia (1988)	83	74,7	8,4	3,7	12	1,2
Argentina (1998)	535	75,9	3	10,8	9,3	1
América Latina (1998)	1.428	58	18*	5	17***	2
EUA (1978)	3.356	77	2,7	20,3	Nr	Nr
Itália (1989)	1.214	68,9	8,9	13,2	7,3	1,7
Suíça (1993)	518	66,2	Nr	5,2	9,8	18,7
Suécia (1982)	174	46	9,8	20,8	22,8	0,6
Tunísia (1997)	152	23	11,8	47,3	15,8	2,1
Japão (1985)	678	31,9	22,7	23,8	19,8	2
Austrália (1997)	500	70,8	8,2	10,4	3,2	7,4

*Def. — deficiência; * — valores em %; ** — imunodeficiências humorais e celulares associadas a outras anormalidades.*
**** — doenças fagocíticas e disfunções de granulócitos. Nr — não relatado.*
Os dados utilizaram a classificação simplificada para que as principais casuísticas fossem incluídas.

PATOGÊNESE

São doenças pouco comuns, mas sua importância se deve aos seguintes fatores: melhor suspeita e diagnóstico precoces podem levar a uma maior sobrevida e qualidade de vida; a definição da natureza genética do defeito no hospedeiro torna possível o aconselhamento familiar e o diagnóstico pré-natal e de portador e, finalmente, o número crescente de reconhecimento dos defeitos da imunidade fornece dados para uma melhor compreensão da imunorregulação.

As imunodeficiências são distúrbios heterogêneos que incluem defeitos sistêmicos e defeitos limitados a uma única proteína produzida por uma linhagem celular específica. Confrontando o espectro de anormalidades clínico-laboratoriais do sistema imune, pode ser difícil distinguir os defeitos primários dos secundários. Além disso, defeitos primários podem ser acompanhados de distúrbios secundários. A patogênese das imunodeficiências está relacionada na Tabela 31.9.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Todos os lactentes e as crianças com freqüência elevada de processos infecciosos devem ser avaliados quanto à possibilidade de imunodeficiência. No entanto, há algumas condições clínicas que sugerem sua investigação:

- processos infecciosos de repetição, exceto nas amigdalites ou infecções de trato urinário isoladas e/ou;
- infecções graves ou de curso prolongado ou associadas a complicações importantes, ou ainda, com tratamento dependente do uso de antibióticos e/ou;
- infecções por microrganismos oportunistas ou não usuais.

Tabela 31.9
Patogênese das Imunodeficiências

Causas	*Exemplo*
Defeitos genéticos	Deficiência de adenosina deaminase
Drogas ou Toxinas	Corticosteróides, fenitoína
Distúrbios metabólicos e nutricionais	Desnutrição protéico-calórica, deficiência de zinco
Infecção	Vírus Epstein-Barr, HIV
Anormalidades cromossômicas	Trissomia do 18 em deficiência de IgA, síndrome de Down

Referindo-se às manifestações clínicas antes descritas, é importante que se considere que o lactente pode apresentar infecções em decorrência de imaturidade imunológica ou por uma exposição precoce a processos virais em creches ou berçários ou, ainda, quando irmãos mais velhos, em idade escolar, são portadores de infecções.

Os quadros de trato respiratório são, sem dúvida, as infecções mais freqüentes nos pacientes suspeitos de imunodeficiências e devem ser avaliados com cuidado, pois resultam em complicações como sinusite crônica, otite, mastoidite e bronquite. A bronquiectasia pode também desenvolver-se precocemente, resultando em eliminação de secreção nasal purulenta e tosse persistentes. Quando os sintomas de infecções respiratórias ocorrem com freqüência, os quadros alérgicos devem ser investigados e caracterizam-se por ausência de febre, coriza clara não purulenta, história prévia de eczema, intolerância alimentar ou outros sintomas alérgicos, história familiar positiva para alergia, resposta fraca aos antibióticos e melhor aos anti-histamínicos e broncodilatadores.

Infecções bacterianas graves (pneumonia, septicemia, meningite, osteomielite) podem acompanhar os quadros respiratórios nos imunodeficientes. Embora um episódio possa ocorrer em uma criança normal, uma segunda ocorrência deve alertar o médico para investigação imunológica. A identificação do microrganismo envolvido pelas infecções pode direcionar o setor da resposta imune deficiente: nas deficiências humorais, os agentes infecciosos mais comuns são os patógenos encapsulados; nos defeitos celulares, bactérias gram-negativas ou fungos, protozoários, vírus ou micobactérias; nos distúrbios de fagócitos, os estafilococos e bactérias gram-negativas e nas deficiências de complemento, infecções por *Neisseriae* (Tabela 31.10).

Tabela 31.10
Agentes Infecciosos mais Comumente Relacionados aos Diferentes Tipos de Imunodeficiências

Defeito Humoral	*Defeito Celular*	*Defeito de Granulócitos*	*Defeito de Complemento*
Streptococcus	Citomegalovírus	*Staphylococcus*	*Neisseriae*
Staphylococcus	Vírus Epstein-Barr, varicela	*Pseudomonas*	*Streptococcus*
Haemophilus	Infecções intestinais e respiratórias crônicas	*Serratia*	
Enterovírus	*Candida*, *Nocardia* e *Aspergillus*		
	Infecções por germes oportunistas		

A diarréia, má absorção e vômitos, muitas vezes acompanhados de retardo do crescimento e pouco ganho de peso, podem sugerir a ocorrência de imunodeficiência, em geral, de maior gravidade.

As imunodeficiências também podem estar associadas a doenças auto-imunes, tumores e quadros alérgicos graves. A auto-imunidade manifesta-se principalmente nas deficiências de complemento e alguns quadros de deficiências humorais.

Os antecedentes pessoais devem ser explorados, questionando-se o peso ao nascimento, as intercorrências durante o parto e a época de queda do coto umbilical. As reações adversas ao esquema vacinal básico devem ser observadas, pois as complicações decorrentes da aplicação precoce da vacina BCG podem sugerir comprometimento da imunidade celular ou mediada por fagócitos. O uso prévio de medicamentos ou a ocorrência de infecções virais podem sugerir o desenvolvimento da imunodeficiência, como por exemplo, a deficiência de IgA associada ao uso de hidantoinatos ou a imunodepressão celular na infecção pelo vírus Epstein-Barr.

A história familiar de consangüinidade, de processos infecciosos de repetição ou de morte precoce de familiares próximos ou mais distantes, pode também auxiliar na suspeita clínica. A pesquisa de dados epidemiológicos sugestivos de infecção pelo HIV, como transfusão sangüínea nos pais ou na criança, uso de drogas ou promiscuidade por parte dos pais, deve ser sempre incluída.

Algumas imunodeficiências são detectadas em crianças que são aparentemente normais. A hipotrofia dos órgãos linfóides apesar das infecções, também, deve ser reconhecida. O fígado e o baço podem estar aumentados. Algumas doenças imunológicas são acompanhadas de anomalias do desenvolvimento da face, esqueleto, coração ou da pigmentação da pele. Lesões cicatriciais de abscessos cutâneos, micoses superficiais persistentes, petéquias ou *rash* cutâneo crônico podem estar associados às imunodeficiências. Alterações neurológicas, cardíacas ou articulares podem estar presentes (Tabela 31.11).

AVALIAÇÃO LABORATORIAL

A avaliação laboratorial inicial para imunodeficiência deve incluir um número mínimo de testes que pode ser facilmente realizado com baixo custo. Os resultados dos exames laboratoriais devem ser sempre comparados aos valores normais para a faixa etária e ensaios funcionais com células devem ser sempre realizados com controles, simultaneamente.

Para uma triagem inicial da competência imunológica, propõe-se os exames laboratoriais descritos na Tabela 31.12. A realização do hemograma completo permite avaliar o comprometimento das três séries que ocorre em casos de imunodeficiências mais graves, como nas imunodeficiências combinadas ou disgenesias reticulares. A presença de linfopenia persistente ou neutropenia pode alertar para a pesquisa de acometimento da imunidade celular ou de distúrbios quantitativos de neutrófilos, respectivamente. A plaquetopenia está presente na síndrome de Wiskott-Aldrich ou na trombocitopenia familiar. Algumas imunodeficiências podem ser diagnosticadas através do esfregaço de sangue, como na presença de grânulos intracelulares na síndrome de Chédiak-Higashi. Mais recentemente, leucocitoses expressivas e persistentes ocorrem na deficiência de adesão leucocitária.

A dosagem de imunoglobulinas permite detectar alterações imunológicas como a deficiência de IgA, hipo ou agamaglobulinemias, síndrome de hiper IgM ou hiper IgE e, ainda, os níveis séricos destas proteínas estão reduzidos nas imunodeficiências combinadas. Entretanto, há situações nas quais os níveis séricos das imunoglobulinas estão reduzidos e sua atividade funcional está comprometida. Deste modo, a produção de anticorpos deve ser avaliada, inicialmente, para antígenos aos quais o paciente foi sensibilizado. Realiza-se a pesquisa de iso-hemaglutininas ou os títulos de anticorpos contra antígenos vacinais (vide Capítulo 29).

Tabela 31.11 Sinais de Alarme para o Diagnóstico de Imunodeficiências Primárias	
Imunodeficiências Primárias: Quando Suspeitar	
História de infecções graves como meningite, osteomielite, celulite ou septicemia	Candidíase grave ou persistente após um ano de idade
Infecções de repetição de vias aéreas superiores (amigdalites, faringites, otites médias e sinusites)	História familiar de imunodeficiência primária, doenças auto-imunes e neoplasias
Abscessos superficiais e profundos de pele e outros órgãos, celulite;	Dificuldade de crescer e ganhar peso
Diarréia persistente	Consangüinidade na família
Febre de origem indeterminada	Infecções por agentes etiológicos incomuns e oportunistas

Adaptado da proposta do "Jeffrey Modell Foundation" e Cruz Vermelha Americana pelo Departamento de Alergia e Imunologia da Sociedade de Pediatria de São Paulo.

A imunidade celular pode ser avaliada através dos testes cutâneos de leitura tardia com antígenos como o PPD, candidina, tricofitina, estreptoquinase-estreptodornase ou caxumba. A resposta a estes testes pode ser avaliada, em geral, em crianças acima de um ano e considera-se positivo quando a pápula apresenta um diâmetro igual ou superior a 5mm. Considerando-se que as enzimas adenosino deaminase e purino nucleosídeo fosforilase atuam no metabolismo das purinas, gerando ácido úrico, a dosagem deste metabólito permite suspeitar indiretamente da presença de defeitos nestas enzimas (vide Capítulo 29).

A avaliação dos distúrbios de neutrófilos é feita pelo leucograma e pelo teste do nitro-blue-tetrazolium (NBT) que se encontra em um percentual próximo de zero nos pacientes portadores de Doença Granulomatosa Crônica (vide Capítulo 36).

As deficiências primárias de complemento prejudicam a ativação da hemólise mediada por complemento, portanto, alterando o resultado do complemento hemolítico total (CH50).

Deve-se reconhecer que novas imunodeficiências primárias têm sido descritas e que a realização destes testes não permite a exclusão total do comprometimento do sistema imune. Portanto, caso a suspeita de imunodeficiência persista, outros testes laboratoriais devem ser incluídos e a história clínica permitirá dirigir a pesquisa diagnóstica. Devido a alta freqüência da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), a sorologia para este vírus deve ser sempre solicitada. Testes mais complexos necessários para a detecção de algumas anormalidades devem ser realizados em centros especializados (vide Tabela 31.13, Capítulo 29).

Tabela 31.12 Triagem Laboratorial Inicial para o Diagnóstico de Imunodeficiências Primárias
Dosagem de imunoglobulinas
Dosagem de iso-hemaglutininas
Pesquisa de anticorpos anti-sarampo, rubéola ou para poliovírus
Hemograma completo
Testes intradérmicos de leitura tardia
Dosagem de ácido úrico (para deficiências de ADA e PNP)
Teste do NBT (sexo masculino)
Complemento hemolítico total
Sorologia para HIV

Tabela 31.13 Testes Laboratoriais Adicionais para Pesquisa de Imunodeficiências	
Deficiência Humoral	Contagem de células B (CD19/CD20) Níveis de subclasses de IgG Pesquisa de anticorpos antipolissacárides Resposta de anticorpos a novos antígenos Níveis de imunoglobulinas secretórias
Deficiência Celular	Contagem de subpopulações de linfócitos Resposta proliferativa de linfócitos a mitógenos e antígenos Avaliação da atividade citotóxica Dosagem de adenosino deaminase e purino nucleosídeo fosforilase
Distúrbio Fagocítico	Atividade quimiotática Ensaios fagocíticos Atividade bactericida Avaliação de moléculas de adesão (CD11b/CD18) Ensaios enzimáticos (mieloperoxidase, G6PD)
Deficiência de Complemento	Ensaio hemolítico para via alternativa (APH50) Dosagem de produtos de ativação Dosagem das proteínas Ensaios funcionais Dosagem de lectina ligadora de manose (MBL)

CONCLUSÃO

O reconhecimento de novas imunodeficiências descritas nos últimos anos vem aumentando e condições clínicas anteriormente não identificadas passaram a ser diagnosticadas. Esta afirmação pode ser evidenciada observando-se a descrição de 43 imunodeficiências primárias descritas em 1979 e a definição de mais de 120 deficiências imunológicas recentemente. Portanto, é importante que o médico esteja alerta para estes quadros, resultando em um diagnóstico mais precoce e melhor prognóstico do paciente. Da mesma forma que os recursos laboratoriais para o diagnóstico tem se desenvolvido, a terapêutica específica tem sido estabelecida, com uma melhor perspectiva para os pacientes (vide Capítulo 40).

BIBLIOGRAFIA

1. Affentranger P, Morell A, Spath P, Seger R. Registry of primary immunodeficiencies in Switzerland. Immunodeficiency, 4:193-195, 1993.
2. Baumgart KW, Britton WJ, Kemp A, French M, Roberton D. The spectrum of primary immunodeficiency disorders in Australia. J Allergy Clin Immunol, 100:415-423, 1997.
3. Bejaoui M, Barbouche MR, Sassi A, Larguche B, Miladi N, Bouguerra A, Dellagi K. Les déficits immunitaires primitifs en Tunisie: étude de 152 cas. Arch Pédiatr, 4:827-831, 1997.
4. Carneiro-Sampaio MMS. Introdução ao estudo das imunodeficiências. In: Carneiro-Sampaio MMS, Grumach AS. Alergia e imunologia em pediatria, Sarvier, São Paulo, pp. 127-130, 1992.
5. Carneiro-Sampaio MMS, Grumach AS, Manissadjian A. Laboratory screening for the diagnosis of children with primary immunodeficiencies. J Invest Allergol Clin Immunol, 1(3):195-200, 1991.
6. Conley ME, Notarangelo LD, Etzioni A. Diagnostic criteria for primary immunodeficiencies. Clin Immunol, 93(3):190-197, 1999.
7. Conley ME, Stiehm ER. Immunodeficiency disorders: General considerations. In: Stiehm ER. Immunologic Disorders in Infants & Children, WB Saunders, Philadelphia, 4th edition, pp. 201-252, 1996.

8. Fasth A. Primary immunodeficiency disorders in Sweden: cases among children, 1974-1979. J Clin Immunol, 2(2):86-92, 1982.
9. Grumach AS, Duarte AJS, Bellinati-Pires R et al. Brazilian report on primary immunodeficiencies in children: 166 cases studied over a follow-up time of 15 years. J Clin Immunol, 17(4):340-345, 1997.
10. Luzi G, Pesce AM, Rinaldi S. Primary immunodeficiencies in Italy. Data revised from Italian register of immunodeficiencies — IRID (1977-1988). Immunol Clin, 8(1):45-54, 1989.
11. Nunez RM. Primary immunodeficiency in Colombian children. Allergol Immunopathol, 16(4):273-275, 1988.
12. Primary Immunodeficiency Diseases: Report of a WHO Scientific Group Clin Experimental Immunol, 109(Suppl 1):1-28, 1997.
13. Puck JM. Primary Immunodeficiency Diseases JAMA 278:1835-1841, 1997.
14. Ruiz EP, Frias JP, Martin FJG, Lopez RV, Martinez BG, Valverde AM. Manifestaciones pulmonares de las inmunodeficiencias primarias An Esp Pediatr, 48(3):238-244, 1998.
15. Ryser O, Morell A, Hitzig WH. Primary immunodeficiencies in Switzerland: first report of the national registry in adults and children. J Clin Immunol, 8(6):479-485, 1988.
16. Schearer WT, Buckley RH, Engler RJM. Practice parameters for the diagnosis and management of immunodeficiency. Ann Allergy, Asthma & Immunol, 76;282-294, 1995.
17. Sorensen RU, Moore C. Immunology in the Pediatrician's Office Ped Clin N Am 41(4):691-714, 1994.
18. Wahn U. Evaluation of the child with suspected primary immunodeficiency. Pediatr Allergy Immunol, 6:71-79, 1995.

CAPÍTULO 32

Imunodeficiências Humorais

Anete Sevciovic Grumach

INTRODUÇÃO

A deficiência de imunoglobulinas foi descrita em 1952, pelo Dr. Ogden C. Bruton, reconhecendo-se, então, a primeira imunodeficiência que, posteriormente, foi denominada de agamaglobulinemia ligada ao X (ALX) ou doença de Bruton. Nesta época, a diferenciação dos linfócitos B era pouco conhecida e apenas cerca de 20 anos depois esta doença foi associada à falta de linfócitos B.

As deficiências de imunoglobulinas podem se manifestar precocemente na vida, como na agamaglobulinemia ligada ao X (falta de todos os isótipos) ou a instalação pode ser mais tardia como na imunodeficiência comum variável (IDCV) (falta de IgG e IgA predominantemente). A ALX é um distúrbio monogênico, enquanto que as deficiências de IgA (DIgA) e a IDCV parecem ser poligênicas. Como a célula produtora de anticorpo é o plasmócito, qualquer bloqueio no seu desenvolvimento prejudicará os níveis de imunoglobulinas *in vivo*.

Estes indivíduos sem imunoglobulinas apresentam uma grande suscetibilidade a infecções bacterianas. A falta de um único isótipo pode causar um aumento moderado nas infecções, enquanto que a falta de todos os isótipos resulta em um quadro de infecções bacterianas de repetição. No entanto, alguns indivíduos com níveis reduzidos ou indetectáveis de certos isótipos (DIgA) são sadios (Tabela 32.1).

AGAMAGLOBULINEMIA LIGADA AO X (DOENÇA DE BRUTON)

INCIDÊNCIA

A agamaglobulinemia ligada ao X (ALX) é causada por uma interrupção na diferenciação do linfócito B. Foi descrita, originalmente, por um médico americano, Dr. Bruton, que através da eletroforese do soro verificou a ausência de imunoglobulinas. É freqüentemente descrita como o protótipo da imunodeficiência primária; caracteriza-se por infecções por bactérias extracelulares, entretanto, infecções enterovirais podem ocorrer com curso grave.

A incidência da ALX foi investigada em vários estudos, antes da identificação dos genes ou por casuísticas gerais de imunodeficiências primárias, sugerindo uma freqüência de 1:200.000.

Tabela 32.1 Imunodeficiências Predominantemente Humorais: Herança e Patogênese		
Imunodeficiência	*Herança*	*Patogênese*
Agamaglobulinemia ligada ao X	LX	Mutações em *btk*
Agamaglobulinemia autossômica recessiva	AR	Mutações em genes μ ou λ5; outros
Deleção de cadeia pesada	AR	Deleção cromossômica em 14q32
Deficiência de cadeia kappa	AR	Mutações pontuais em crom. 2p11 em alguns pacientes
Deficiência de IgA	Variável	Defeito na diferenciação final de células B IgA+
Imunodeficiência comum variável	Variável	Variável
Deficiência de subclasses de IgG	Desconhecida	Defeito de diferenciação isotípica
Deficiência de anticorpos com imunoglobulinas normais	Desconhecida	Desconhecida
Síndrome de hiper IgM	LX	Mutações do gene de CD40L
Hipogamaglobulinemia transitória da infância	Desconhecida	Retardo de maturação da função *helper*

LX — Ligada ao X.
AR — Autossômica recessiva.

INÍCIO DOS SINTOMAS

Os sintomas instalam-se normalmente no primeiro ano de vida, após o desaparecimento dos anticorpos maternos transferidos transplacentariamente. Segundo Lederman e Winkelstein (1985), revendo 96 pacientes, 25% dos sintomas surgiram aos quatro meses, 50% aos oito meses, 75% aos 12 meses e 90% aos 18 meses de vida. Hermaszewski & Webster (1993) observaram que 20% dos 44 pacientes avaliados apresentavam-se assintomáticos até a idade de três a cinco anos. A idade média de diagnóstico tem sido entre dois e três anos de vida, mas a instalação da doença pode variar na mesma família, sugerindo que outros fatores podem influir sobre este processo.

PATOGÊNESE

O defeito na linhagem B manifesta-se pela ausência de linfócitos B e plasmócitos em todos os órgãos. O gene da doença foi identificado em 1993 no braço longo do cromossomo X e codifica a Bruton tirosina quinase (Btk). A função precisa da Btk é ainda desconhecida, porém, pacientes com mutações desta quinase intracelular não desenvolvem as células B a partir de células pré-B. Nos recém-nascidos afetados, a hipoplasia linfóide pode não ser aparente, uma vez que em lactentes sadios a expansão das células B induzida por antígenos nos órgãos linfóides secundários ainda não ocorreu. As adenóides e tonsilas são freqüentemente pequenas e os linfonodos também estão reduzidos em tamanho. Os órgãos linfóides, tais como linfonodos e apêndice, não possuem centros germinativos e folículos. Na lâmina própria do intestino, os plasmócitos estão ausentes em pacientes com ALX, ao contrário das outras imunodeficiências primárias. Número reduzido de plasmócitos também caracteriza a IDCV.

QUADRO CLÍNICO

Os pacientes não tratados começam a apresentar processos infecciosos quando a imunoglobulina transferida da mãe é catabolizada. Os sintomas de apresentação da ALX variam entre

os pacientes, entretanto, as infecções de trato respiratório e gastrointestinal são as manifestações predominantes de ALX, similares a outras deficiências de anticorpos. O que distingue a ALX da maioria das ID humorais é a freqüência aumentada de infecções enterovirais crônicas. As infecções bacterianas são tipicamente causadas por bactérias piogênicas, como o *H. influenzae*, *S. pneumoniae* e *S. aureus* para os quais os anticorpos agem como opsoninas. Como a atividade dos anticorpos contribui para o processo inflamatório nos indivíduos normais, os pacientes com ALX apresentam sintomas leves em infecções graves. Os quadros infecciosos são recorrentes ou crônicos, freqüentemente são encontrados em mais de uma localização e podem ser atípicos, como na artrite associada ao *Mycoplasma*.

Infecções por *Campylobacter jejuni* no trato gastrointestinal, lesões semelhantes a erisipela e febre recorrente foram relatados nos pacientes com ALX. A diarréia pode ser de longa duração, alguns pacientes podem ser assintomáticos e a excreção do *C. jejuni* pode se prolongar por mais de duas a três semanas.

As infecções sistêmicas por *Ureaplasma urealyticum* ou por outras espécies de *Mycoplasma* também são freqüentes e podem causar sintomas no trato respiratório, articulações e trato urogenital. A identificação destes microrganismos pode ser difícil, o curso da doença pode ser prolongado e a instalação insidiosa.

A maioria das infecções virais tem um curso normal na ALX, porém, aquelas associadas aos enterovírus causam meningoencefalite crônica associada a síndrome de fasciite/dermatomiosite. O risco desta ocorrência é muito maior ao se comparar com os pacientes com IDCV. A razão para esta maior suscetibilidade é desconhecida; talvez relacione-se com a total falta de imunoglobulinas comparando-se com os outros defeitos humorais. O *Echovírus* é o patógeno predominante, porém, *Coxsackievírus* A e B foram também relatados na ALX. A infecção por poliovírus pode ocorrer e descreveu-se um risco maior para poliomielite vacinal. A maioria dos pacientes com doença enteroviral prolongada tem sintomatologia similar: fraqueza, perda de audição, cefaléia, letargia/coma, convulsões, ataxia ou parestesias. Alterações de personalidade, como depressão e labilidade emocional, podem ser comuns.

A infecção de trato gastrointestinal por *Giardia lamblia* foi descrita, embora seja mais comum na IDCV. Pode causar dor abdominal, diarréia e má absorção (Fig. 32.1).

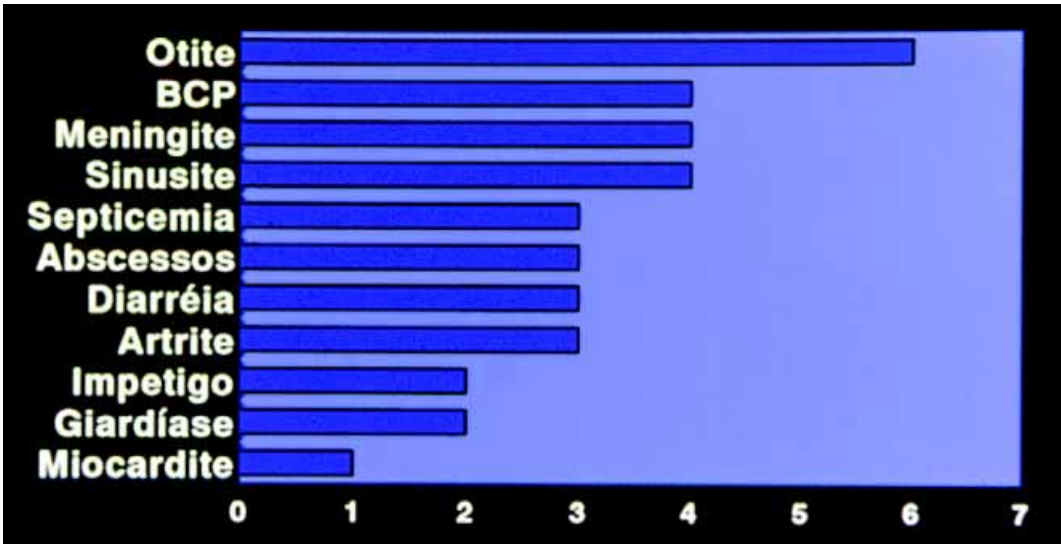



Fig. 32.1 — *Principais processos infecciosos em pacientes com agamaglobulinemia. *Modificado de Grumach e col., 1997.*

A artrite é freqüentemente observada na ALX e pode ser o sintoma de apresentação. É normalmente asséptica, monoartrítica e afeta grandes articulações, causando hidroartrite com pouca dor; responde à gamaglobulina e não destrói a articulação. Sua causa é desconhecida, mas uma origem infecciosa não está excluída. Os enterovírus e micoplasmas foram identificados em alguns pacientes com ALX. Em nossa experiência, a artrite é uma manifestação clínica freqüente, tendo sido descrita em cerca de 50% dos pacientes (Fig. 32.2.).

Fig. 32.2 — *Articulação comprometida em paciente com ALX.*

A predisposição aos tumores é uma característica de várias imunodeficiências primárias, porém, esta relação é menos evidente na ALX. A freqüência dos tumores linforreticulares pode estar discretamente aumentada. A maior incidência de carcinoma retossigmóide foi também observada, com uma maior mortalidade. Sugere-se uma monitorização regular dos pacientes, considerando-se que há uma alta freqüência de gastrite atrófica, anemia perniciosa e adenocarcinoma gástrico em pacientes com IDCV.

Diagnóstico

Há uma expressão variável de gravidade e o diagnóstico é feito através de níveis extremamente baixos ou ausentes de imunoglobulinas (IgG inferior a 200mg/dl) e redução ou ausência de células B. A detecção de mutações específicas ou avaliação da atividade da Btk pode confirmar a causa genética em pacientes sem uma história familiar. Cerca de um terço dos casos de ALX são esporádicos e causados por mutações novas. Nas formas leves de ALX, os linfócitos B e imunoglobulinas podem estar parcialmente diminuídos, lembrando a síndrome de hiper IgM ligada ao X (adiante) e imunodeficiência combinada grave (vide Capítulo 33). Diagnóstico diferencial, também deve ser feito com síndrome linfoproliferativa ligada ao X. O número e a função dos linfócitos T não estão afetados (Tabela 32.2).

Tratamento

A administração de gamaglobulina endovenosa mantém a maioria dos pacientes sem infecções, entretanto, enteroviroses crônicas do sistema nervoso central podem ocorrer (vide Capí-

Tabela 32.2
Achados Laboratoriais em Pacientes com ALX

Níveis séricos de Ig	*IgM*	*IgG*	*IgA*
mg/dl	<10	<200	Freqüentemente indetectável
Iso-hemaglutininas	Indetectáveis		
Resposta de Ac contra Ag "estranhos"	Indetectável ou muito reduzida		
Marcadores de Linfócitos B em sangue periférico	CD19	CD20	Ig de superfície
	<2%	<2%	<2%

Modificado de Smitt; Witte, 1999.

tulo 40). Os pacientes devem ser monitorizados quanto ao desenvolvimento de neoplasias. A imunização destes pacientes não resulta em produção de anticorpos e a aplicação de vacinas de vírus ou bactérias atenuados pode resultar em complicações graves (vide Capítulo 41). A antibioticoterapia profilática tem sido utilizada com a finalidade de se evitar processos infecciosos como sinusites, cujas complicações podem ser prejudiciais ao trato respiratório. A terapia gênica foi sugerida como tratamento futuro.

Causas de Óbito

As principais causas de óbito descritas na literatura foram as infecções virais, em cerca de metade dos casos, sendo os echovírus os principais agentes de doença disseminada causando a meningoencefalite. A progressão da doença é caracterizada por uma lenta deterioração e perda da função cerebral. A doença pulmonar crônica, amiloidose, septicemia com osteomielite e doença inflamatória intestinal foram outras causa de morte. Cerca de um terço das mortes descritas por Lederman e Winkelstein foi causado por insuficiência cardiorrespiratória secundária à doença pulmonar crônica e *cor pulmonale*.

AGAMAGLOBULINEMIA COM DEFICIÊNCIA DE HORMÔNIO DE CRESCIMENTO

A associação de agamaglobulinemia e deficiência de hormônio de crescimento foi relatada inicialmente em 1980, por Fleischer e col. Estes pacientes apresentavam tecido tonsilar e as alterações estão confinadas ao gene Btk, sem causa definida para a deficiência hormonal.

FENÓTIPO DE AGAMAGLOBULINEMIA LIGADA AO X EM MULHERES E HERANÇA AUTOSSÔMICA RECESSIVA

Alguns casos de fenótipos indistinguíveis da ALX em mulheres foram descritos, mas, até o momento, não há mutações no gene Btk nestas pacientes. Outras anormalidades genéticas poderiam, teoricamente, resultar na ALX em mulheres, tais como translocações no cromossomo X, síndrome de Turner, dissomia unipaterna ou mutações resultantes da inativação do cromossomo X não ALX.

Como diferentes anormalidades genéticas podem resultar em fenótipos similares, pode-se observar mutações afetando proteínas não diretamente relacionadas a Btk em pacientes com fenótipo de ALX.

DEFICIÊNCIA DE IgA (DIgA)

INCIDÊNCIA

A deficiência de IgA é uma das mais freqüentes deficiências imunológicas e o seu diagnóstico é estabelecido segundo os critérios de Amman & Hong (1971), com os valores de IgA abaixo de 5mg/dl, as outras imunoglobulinas normais e na ausência de alterações graves da imunidade celular. Critérios do Grupo Pan-americano de Imunodeficiências diagnosticam DIgA para níveis abaixo de 7mg/dl. Segundo estudo em nosso país, realizado através da análise de doadores de sangue e gestantes, verificou-se uma prevalência de 1:1.000. A sua incidência é variável, ocorrendo em 1:18.000 no Japão. Em pacientes com quadro alérgicos graves é descrita uma freqüência de 1:200. Avaliando-se asmáticos graves no Instituto da Criança, observou-se esta imunodeficiência em 1:50 crianças.

PATOGÊNESE

A patogênese desta imunodeficiência não está totalmente esclarecida. Está associada a um defeito no *switching* para expressão de IgA em superfície ou uma falha no desenvolvimento de linfócitos produtores de IgA. O defeito se manifesta já no nível da célula totipotente, pois a transferência da medula óssea de um doador deficiente de IgA para um receptor normal resulta na deficiência de IgA no receptor, enquanto que a transferência de medula óssea de um indivíduo normal para um deficiente de IgA corrigirá o defeito.

A maioria dos pacientes apresenta deficiência de IgA associada a ausência de IgA secretora, com poucos casos relatados de IgA sérica normal e falta de IgA nas secreções. A herança autossômica dominante ou recessiva tem sido descrita. A verificação de halótipos semelhantes do complexo de histocompatibilidade principal, a ocorrência de deficiência de IgA e imunodeficiência comum variável (IDCV) na mesma família e a evolução de pacientes portadores de deficiência de IgA para IDCV sugerem que ambas as doenças podem representar a repercussão de um mesmo mecanismo patogênico (vide Tabelas 32.3, 32.4 e 32.5).

QUADRO CLÍNICO

Esta entidade apresenta um amplo espectro de manifestações clínicas, podendo apresentar-se assintomática. As principais queixas clínicas que levam ao diagnóstico são os processos infecciosos de repetição, quadros alérgicos graves e doenças com possível mecanismo auto-imune. As infecções acometem principalmente o trato respiratório e gastrointestinal devido a ausência da IgA em mucosas. No entanto, alguns mecanismos de compensação, como a produção de IgM em mucosas, têm sido relacionados à ausência de sintomatologia. Por outro lado, a associação de deficiência de subclasses de IgG ou de anticorpos antipolissacarídeos ou, ainda, de C4B (alótipo do componente do complemento C4) têm sido referidos como fatores relacionados a ocorrência dos processos infecciosos. A giardíase de difícil tratamento também tem sido verificada. Os principais processos infecciosos apresentados por 80 pacientes de nossa experiência estão representados na Fig. 32.3.

Quanto aos processos alérgicos, a asma, rinite alérgica, dermatite atópica mais graves têm sido observadas. A alergia a leite de vaca ou uma maior absorção de macromoléculas potencialmente antigênicas, resultando em sensibilização e detecção de anticorpos contra proteínas do leite de vaca demonstram a importância da IgA na exclusão antigênica no nível de mucosas.

Doenças auto-imunes, como artrite reumatóide, lúpus eritematoso sistêmico, tireoidite, nefropatias, podem ocorrer com maior freqüência nos deficientes de IgA. Estes fenômenos de auto-imunidade freqüentemente complicam a deficiência de IgA e, portanto, o seguimento clínico dos pacientes para o desenvolvimento de auto-anticorpos é recomendado. Uma maior freqüência de tumores também tem sido relatada.

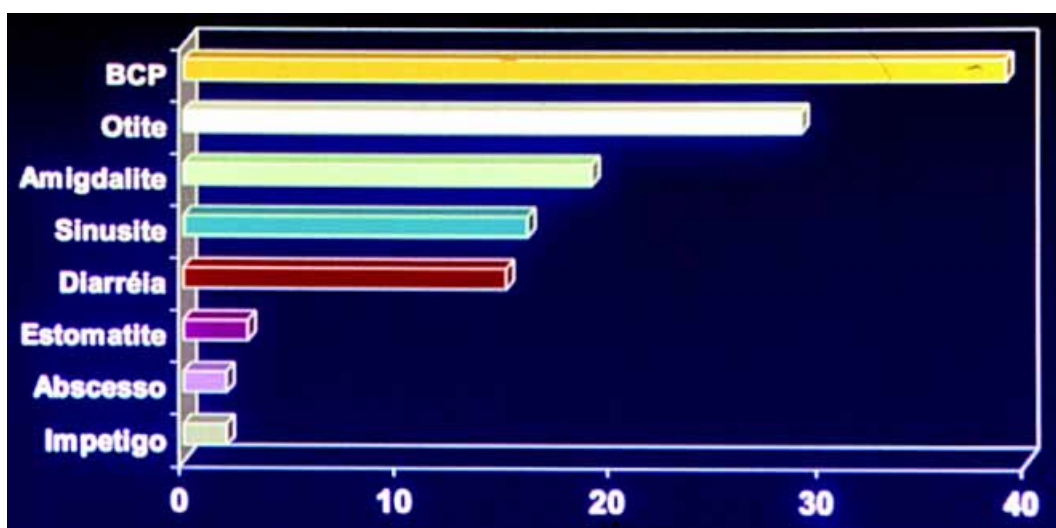



Fig. 32.3 — *Principais processos infecciosos em pacientes sintomáticos com deficiência de IgA (Instituto da Criança, HC-FMUSP).*

Há uma incidência elevada de tumores linforreticulares e gastrointestinais. O excesso de câncer gástrico foi relacionado à ausência de resposta imune ao *Helicobacter pylori*. Entretanto, Bogstedt e cols. (1996) não observaram uma prevalência aumentada em pacientes com DIgA ou doadores sadios com DIgA, assim como não detectaram maior positividade dos anticorpos IgG contra microrganismos, contrariando estudos anteriores.

O componente secretor é produzido pelas células epiteliais em diferentes órgãos. Poucos pacientes sem IgA nas secreções externas e concentrações séricas normais de IgA foram descritos e desenvolveram diarréia crônica.

TRATAMENTO

O tratamento específico com reposição de IgA não é disponível. O esquema de imunização deve ser mantido, com exceção da vacina Sabin que deve ser substituída pela vacina Salk, devido ao risco de desenvolvimento de reação vacinal. Em pacientes na qual a deficiência de subclasses de IgG ou a resposta humoral deficiente for evidenciada, a administração de gamaglobulina endovenosa com baixas concentrações de IgA pode ser recomendada. A antibioticoterapia profilática pode ser necessária em alguns pacientes com persistência de processos infecciosos do trato respiratório.

A evolução desta deficiência de IgA é, em geral, benigna, recomendando-se o seguimento destas crianças pela possibilidade de desenvolver complicações previamente relatadas e, ainda, pela possibilidade de evoluir para imunodeficiência comum variável.

IMUNODEFICIÊNCIA COMUM VARIÁVEL (IDCV)

DEFINIÇÃO

O termo IDCV é usado para descrever uma síndrome incompletamente definida caracterizada por uma formação prejudicada de anticorpos. Os pacientes apresentam redução dos ní-

veis séricos de IgG e IgA, e, em metade dos casos, a IgM está também com concentrações reduzidas. O diagnóstico é estabelecido após a exclusão de outras causas de defeitos de imunidade humoral.

Incidência

A IDCV é uma das imunodeficiências primárias mais freqüentes, com uma incidência estimada em 1:10.000 a 1:50.000, afetando igualmente o sexo masculino e o sexo feminino, com uma idade de apresentação na segunda ou terceira década de vida.

Quadro Clínico

Assim como as outras imunodeficiências humorais, as infecções sinopulmonares piogênicas de repetição destacam-se e a instalação da doença ocorre em dois picos, entre um e cinco e 16 e 20 anos de idade. O diagnóstico precoce desta condição clínica é importante, pois em alguns pacientes é detectada apenas quando a doença pulmonar crônica está instalada, incluindo bronquiectasia (Fig. 32.4).

A gravidade das infecções reflete o grau de distúrbio imunológico. Aumento de linfonodos e baço ocorre em metade dos pacientes com IDCV, mas não em pacientes com ALX, e pode alertar para um processo infeccioso. Os linfonodos podem mostrar uma hiperplasia folicular reativa e granulomas não caseosos lembrando sarcoidose. O trato gastrointestinal pode também estar envolvido no processo com uma hiperplasia linfóide nodular.

O *H. influenzae* é um patógeno comum no trato respiratório; constitui um agente infeccioso freqüente na IDCV e, apesar do uso de gamaglobulina e antibióticos, a agudização dos sintomas pode ocorrer. Não foi esclarecido porque a bactéria não é eliminada com o uso de antibióticos. A *Moraxella catharralis* e o *Streptococcus pneumoniae* também são identificados em pacientes com IDCV e a melhora no tratamento tem reduzido as complicações decorrentes destes agentes infecciosos, como: bronquiectasias, fibrose pulmonar e insuficiência respiratória.

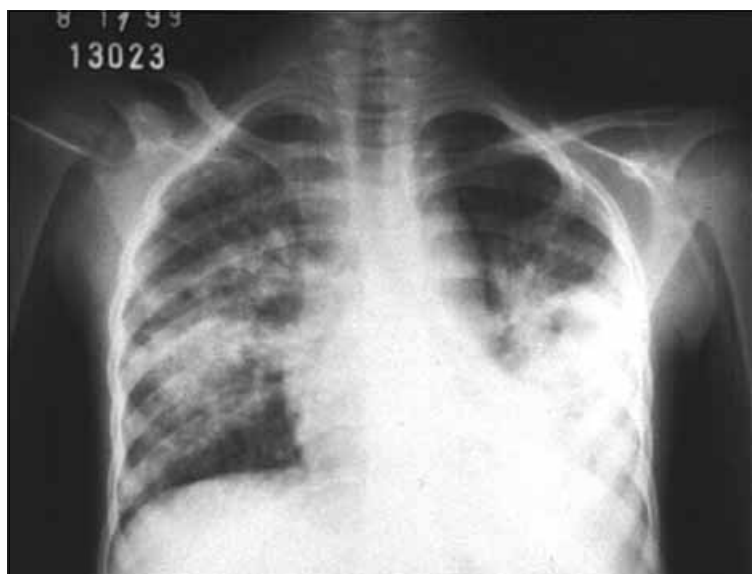



Fig. 32.4 — *Radiografia de tórax em paciente com imunodeficiência comum variável.*

Os pacientes hipogamaglobulinêmicos apresentam uma alta suscetibilidade a infecções por micoplasma, mas o diagnóstico pode ser retardado pela instalação insidiosa dos sintomas. O *Mycoplasma pneumoniae* é uma causa comum de pneumonia e o *Mycoplasma hominis* e *Ureaplasma urealyticum* foram envolvidos em infecções do trato urinário e, também, foram isolados do líquido sinovial de pacientes com artrite.

À semelhança dos agamaglobulinêmicos ligados ao X, alguns pacientes desenvolvem infecções enterovirais incomuns, como meningoencefalite crônica, e outras manifestações, como a síndrome semelhante a dermatomiosite. Também são suscetíveis a infecções gastrointestinais causadas por *Giardia lamblia* e *Campylobacter jejuni* (Tabela 32.3).

Tabela 32.3
Manifestações Clínicas em Pacientes com IDCV e DIgA Deficientes de Imunoglobulinas

Sintomas	*IDCV*	*DIgA*	*Patógenos Comuns*
Sinusite	+++ +++ ++	++ +	*Haemophilus influenzae* *Streptococcus pneumoniae* *Moraxella catharralis*
Pneumonia	+++ +++	(+)	*H. influenzae* *S. pneumoniae*
Bronquiectasia	++		
Gastrointestinal	+	(+)	*Giardia lamblia*
Infecções intestinais	+		*Campylobacter jejuni*
Esplenomegalia	+		
Linfadenopatia	++		
Meningite	+		Echovírus
Infecções virais	+		Hepatite C, vírus varicela-zóster
Risco de carcinoma	+	+	
Auto-imunidade	+	+	

+++ — muito freqüente; ++ — freqüente; + — ocasional; (+) — infreqüente. Modificado de Hammarström L; Edvard Smith CI, 1999.

Poucos pacientes com DIgA e IDCV foram descritos com doença de Crohn ou colite ulcerativa, mas esta associação não pode ser confirmada pela falta de estudo em grandes populações. Recentemente, Lapidus e cols. (1999) demonstraram uma forte associação entre a doença de Crohn e DIgA, com uma prevalência 24 vezes maior. Estes dados sugerem que os anticorpos secretados têm uma grande influência sobre a flora intestinal e, quando ausentes, permitem a proliferação de um agente comensal ou patógeno que inicia e perpetua a doença inflamatória intestinal.

A alta freqüência de carcinomas, especialmente linfomas malignos, foi descrita entre pacientes com imunodeficiências primárias. Um estudo prospectivo inglês (1985) mostrou um risco 23 vezes maior de linfoma maligno e 50 vezes maior de câncer gástrico em pacientes com hipogamaglobulinemia, principalmente IDCV. Ao contrário dos pacientes portadores de ALX, um terço dos pacientes com IDCV apresenta esplenomegalia e/ou linfadenopatia difusa. Granulomas não caseosos, lembrando a sarcoidose, linfoproliferação não maligna e até hiperplasia nodular linfóide em trato gastrointestinal podem ocorrer.

Pacientes com IDCV são mais suscetíveis a doenças auto-imunes, como anemia perniciosa, anemia hemolítica, trombocitopenia e neutropenia. A lista de doenças auto-imunes associadas a IDCV inclui também, o lúpus eritematoso sistêmico, artrite reumatóide, síndrome de Sjögren, dermatomiosite, doença celíaca e Addison.

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico é estabelecido pelos níveis baixos de IgG e IgA, geralmente acompanhados de valores baixos de IgM, com resposta prejudicada na formação de anticorpos. Pacientes do sexo masculino com valores muito baixos de IgG devem ser diferenciados dos portadores de ALX através da avaliação da presença de células B. Comumente, proporções normais ou baixas de células CD19 positivas são observadas, um achado que distingue os pacientes com IDCV clássica daqueles com timoma concomitante. A imunidade mediada por células pode estar prejudicada com função dos linfócitos T diminuída e falta de resposta aos testes de hipersensibilidade cutânea tardia, caracterizando uma imunodeficiência combinada (Tabela 32.4).

Tabela 32.4
Características Laboratoriais na DIgA e IDCV

Parâmetro	*IDCV*	*DIgA*
IgM sérica	Baixa/normal	Normal
IgG sérica	Baixa	Normal/alta
IgA sérica	Baixa/indetectável	Baixa/indetectável
IgA secretória	Baixa/indetectável	Baixa/indetectável
Células B — IgM+	Normais	Normais
Células B — IgG+	Normais	Normais
Células B — IgA+	Normais	Baixas/normais
Ac anti-IgA	20-30%	40-60%
Marcadores CD de linfócitos	(normais)	Normais
Resposta a mitógenos	Baixa/normal	Normal
Plasmócitos na medula óssea	Baixo	Normal

Modificado de Hammarström L; Edvard Smith CI, 1999.

TRATAMENTO

O tratamento consiste na administração de gamaglobulina endovenosa e a antibioticoterapia profilática pode ser necessária (vide Capítulo 40).

IMUNODEFICIÊNCIA COMUM VARIÁVEL E DEFICIÊNCIA DE IGA

A herança familiar da IDCV e DIgA é observada em aproximadamente 25% dos casos e ambas podem estar presentes na mesma família. Em poucos casos, pacientes com deficiência de IgA podem progredir para IDCV, sugerindo que estes distúrbios refletem facetas de uma mesma doença. Estes dados sugerem fortemente que estas entidades previamente separadas represen-

tam uma condição alélica com expressão variável de um defeito comum, e há evidências de uma suscetibilidade genética comum. O achado de deficiência de imunoglobulina em apenas um dos gêmeos monozigóticos sugere fatores ambientais ou infecciosos desencadeantes.

Anticorpos anti-IgA são achados comuns em pacientes com IDCV ou DIgA e em cerca de 60% demonstram-se títulos. A etiologia desta resposta imune não está esclarecida, mas poderia representar uma reação auto-imune contra a IgA autóloga, ou ocorrer pela imunização por exposição ao IgA através de transfusões sangüíneas, ou, ainda, induzida por produtos alimentares semelhantes a epítopos de IgA. A maioria dos anticorpos anti-IgA é do tipo IgG (IgG1 ou IgG4), entretanto, em alguns casos sugere-se que sejam da classe IgE, o que resultaria nas reações anafiláticas quando houvesse contato com produtos contendo IgA.

A DIgA e IDCV podem ser induzidas por múltiplas drogas em um certo indivíduo, sugerindo que certas pessoas apresentam uma predisposição para desenvolver deficiência humoral induzida por drogas. A recente identificação de ligação entre a DIgA e IDCV sugere que a forma iatrogênica pode ser similar à idiopática de deficiência de imunoglobulinas, com etiologia que pode envolver passos comuns. O mecanismo de imunodeficiência induzida por droga não está esclarecido, entretanto algumas delas contêm grupos sulfidril e é possível que a desregulação imunológica desenvolvida por estes agentes, como a formação de imune complexos e indução de doenças auto-imunes como lúpus e pênfigo, possa ser responsável pela deficiência em indivíduos geneticamente suscetíveis. As deficiências humorais induzidas por drogas estão relacionadas na Tabela 32.5.

Tabela 32.5
Deficiências Humorais Induzidas por Drogas

Droga	*IDCV*	*DIgA-IgG2*	*DIgA*
Sulfasalazina	X	X	X
Ouro			X
Cloroquina			X
Penicilamina			X
Captopril			X
Fenclofenaco			X
Hidantoína	X	X	X
Carbamazepina	X		X
Valproato			X

Modificado de Hammarström; Edvard-Smith, 1999.

HIPOGAMAGLOBULINEMIA TRANSITÓRIA DA INFÂNCIA

DEFINIÇÃO

As células do trofoblasto humano expressam receptores para IgG e este anticorpo materno é ativamente transferido para o feto no terceiro trimestre da gestação. Portanto, os níveis de IgG dos recém-nascidos é semelhante ou um pouco mais elevado do que o materno ao nascimento. A maioria dos anticorpos é transportada no terceiro trimestre de gestação, assim, prematuros podem não ter recebido todo o seu complemento de imunoglobulinas maternas. Apesar de o feto ser capaz de produzir anticorpos em resposta a estímulos antigênicos após a 20ª semana de gestação, não há exposição *in utero* e não são sintetizadas quantidades significantes até a idade de dois a três meses. O IgG materno desaparece no lactente após o nascimento com

uma vida média de cerca de 30 dias e os lactentes desenvolvem sua própria produção de IgM seguida de IgG e IgA. O tempo para o início e a intensidade de produção é variável, entretanto relata-se que os níveis permanecem reduzidos no período de três a sete meses de idade, caracterizando uma hipogamaglobulinemia fisiológica.

Incidência

A hipogamaglobulinemia transitória da infância é uma deficiência de anticorpos que começa na infância e se mantém até cerca de dois anos de idade. Foi descrita pela primeira vez em 1956 e sua incidência não é conhecida. Tiller e Buckley verificaram 11 casos em 10.000 soros avaliados. Outros autores também avaliaram a sua ocorrência e concluíram não se tratar de uma entidade freqüente, entretanto, Walker e cols. (1994) observaram uma freqüência semelhante à de deficiência de IgA sintomática.

Imunopatogenia

A base para a função auxiliadora inadequada com relação à produção de anticorpos não é conhecida. As células B de neonatos são capazes de fazer o *switch* para outros isótipos além da IgM. As células T de neonatos apresentam quantidades diminuídas de ligante de CD40 em suas superfícies, entretanto, sua expressão é normal sob estimulação e não está envolvida nesta doença.

Quadro Clínico

Muitas destas crianças são assintomáticas e foram detectadas durante uma triagem de rotina de parentes sadios de pacientes com várias formas de imunodeficiência. Entretanto, outras crianças manifestam infecções de repetição típicas, com cerca de seis meses, acometendo os tratos respiratório e gastrointestinal, com uma gravidade semelhante aos deficientes de IgA. Alguns pacientes parecem estar associados com alergia alimentar.

Diagnóstico

O tecido linfóide periférico é pouco populoso com ausência ou poucos centros germinativos e o conteúdo de plasmócitos está acentuadamente reduzido. O número de células T e B circulantes é normal, assim como são os ensaios de função linfocitária (resposta a mitógenos). Estes pacientes parecem ter um retardo na maturação das células T auxiliadoras para a produção de anticorpos. A maioria das crianças responde a antígenos vacinais, mesmo antes da normalização dos níveis de imunoglobulinas. A ausência de resposta não exclui o diagnóstico, mas outras imunodeficiências devem ser investigadas. O padrão geral de níveis de anticorpos séricos é de aumento gradual, de modo que todos os pacientes apresentam níveis normais até os quatro anos de idade. Assim, o diagnóstico definitivo pode ser estabelecido apenas após a recuperação.

Tratamento

As infecções de repetição podem ser controladas pelo uso de antibióticos profilaticamente. A reposição de anticorpos através da gamaglobulina endovenosa não é necessária, porém pode ser administrada durante processos infecciosos graves. Crianças que apresentam um pequeno aumento dos níveis de anticorpos, com um curso particularmente difícil ou que não respondem à terapia com gamaglobulina devem ser reavaliadas quanto à função imunológica.

DEFICIÊNCIA DE SUBCLASSES DE IGG

Há quatro subclasses de IgG em humanos: IgG1, IgG2, IgG3 e IgG4. Suas designações mostram sua prevalência no soro, constituindo aproximadamente 67%, 23%, 7% e 3% do total, respectivamente. A região constante da cadeia pesada de cada subclasse é codificada por um gene diferente. Cada subclasse apresenta propriedades estruturais únicas e diferentes funções na resposta imune, como diferentes interações com o complemento e com receptores para IgG nas células fagocitárias e linfócitos. Além disso, as subclasses de IgG são produzidas em quantidades diferentes, dependendo do estímulo antigênico. A IgG1é produzida, principalmente, em resposta a antígenos protéicos solúveis. Antígenos virais também estimulam respostas IgG1 predominantemente e, com freqüência IgG3. Alguns vírus estimulam IgG4, como por exemplo, hepatite, herpes *simplex* e varicela. A resposta ao polissacarídeo capsular do pneumococo é quase exclusivamente da subclasse IgG2, enquanto o polissacarídeo do *H. influenzae* tipo b estimula principalmente IgG2, com alguma resposta IgG1. Ressalta-se que a vacina atual para *H. influenzae* tipo b é conjugada à proteína e estimula a resposta característica de antígenos protéicos.

O critério para o diagnóstico inclui níveis baixos de uma ou mais subclasses de IgG, na presença de nível normal de IgG total. Em geral, exceto para deficiência de IgG1, os níveis de IgG não se encontram alterados. Os valores encontrados devem ser sempre comparados a padrões de normalidade para a faixa etária e para a população (vide padrões de normalidade em nossa população padronizados por Fujimura e cols.). Também deve-se observar a grande variabilidade nos níveis normais de acordo com a técnica utilizada para sua mensuração.

O significado dos níveis reduzidos das subclasses de IgG em pacientes com infecções de repetição é questionado pelo fato de que a maioria dos indivíduos com deficiência isolada de subclasse é assintomática. O estabelecimento da resposta a antígenos é mais importante na avaliação destes pacientes. A maioria das crianças foi imunizada para toxóide tetânico ou *H. influenzae* tipo b, por exemplo, e pode-se determinar os títulos de anticorpos. Os pacientes podem, ainda, ser imunizados para pneumococo ou meningoco; entretanto, estas vacinas podem ser aplicadas acima de dois anos de idade e a resposta deve ser interpretada com cautela.

A deficiência de IgG3 é mais comum em adultos e a de IgG2 em crianças, particularmente associada a resposta inadequada a antígenos polissacarídeos. A deficiência isolada de IgG4 é difícil de ser interpretada, uma vez que muitos indivíduos normais apresentam valores indetectáveis. A deficiência de IgG2, freqüentemente associada a deficiência de IgG4, e uma inabilidade de responder a antígenos polissacarídeos têm sido relacionadas com a deficiência de anticorpos com níveis normais de imunoglobulinas.

Os pacientes com deficiência de subclasses de IgG comumente apresentam infecções sinopulmonares de repetição de gravidade variável e causada por patógenos bacterianos comuns. Muitos destes pacientes apresentam quadro de asma e infecções. Alguns destes pacientes também apresentam diarréia, presumivelmente de causa infecciosa.

Algumas crianças podem necessitar de antibioticoterapia profilática e outros fatores predisponentes às infecções devem ser excluídos, como defeitos anatômicos, quadros alérgicos etc. Se as infecções continuam a ocorrer com uma freqüência inaceitável ou com gravidade e se a resposta de anticorpos à imunização é pobre, o uso de gamaglobulina pode ser indicado por um período de seis a 12 meses até nova reavaliação. Em geral, a história natural desta síndrome mostra uma melhora na infância tardia.

DEFICIÊNCIA SELETIVA DE ANTICORPOS COM IMUNOGLOBULINAS NORMAIS

Como foi referido anteriormente, os níveis de imunoglobulinas no lactente refletem a quantidade de IgG materna transferida através da placenta, o catabolismo da IgG materna e a

síntese das IgG, IgM e IgA produzidas pela própria criança. O desenvolvimento de anticorpos específicos é dependente da exposição antigênica, apresentação do antígeno, célula T *helper* e maturação da célula B (vide Capítulo 27). Estas funções seguem etapas de maturação, com os anticorpos contra antígenos protéicos produzidos de início, seguidos gradativamente pela produção de anticorpos contra diferentes tipos de polissacarídeos.

Os recém-nascidos produzem prontamente anticorpos contra vacinas protéicas, mas não respondem à maioria das vacinas pneumocócicas polivalentes até aproximadamente dois anos. A imunização com vacina pneumocócica não conjugada é, atualmente, a única forma de analisar a antigenicidade e resposta imune a antígenos polissacarídeos em humanos, pois a vacina conjugada para *H. influenzae* reflete a habilidade de responder a proteínas.

Vários estudos de imunização com vacinas pneumocócicas polivalentes mostraram um desenvolvimento variável e dependente da idade, contra vários sorotipos incluídos nestas vacinas. A determinação da eficácia vacinal contra a infecção pneumocócica e de títulos de anticorpos que podem se correlacionar com a proteção é difícil devido à heterogeneidade das infecções pneumocócicas e da resposta de anticorpos à infecção natural e imunização comentada anteriormente.

A deficiência de anticorpos com imunoglobulinas normais caracteriza-se por uma resposta prejudicada a antígenos polissacarídeos. O critério utilizado, até o momento, é o aumento dos títulos pós-vacinais em quatro dos seis antígenos testados ou aumento de duas a quatro vezes nos títulos de anticorpos para o sorotipo testado.

Em muitos indivíduos a falta de resposta pode não trazer repercussões clínicas, enquanto que outros apresentam infecções sinopulmonares de repetição. O diagnóstico é estabelecido através da resposta inadequada a antígenos específicos, resposta normal a outros antígenos e níveis séricos normais de IgG e IgM.

A administração de gamaglobulina endovenosa pode beneficiar o paciente, evitando-se complicações pulmonares, como o desenvolvimento de bronquiectasias. A antibioticoterapia profilática pode, também, auxiliar no controle das infecções.

IMUNODEFICIÊNCIA LIGADA AO X COM IGM NORMAL OU ELEVADA*

Como o próprio nome refere, a imunodeficiência ligada ao X com IgM normal ou elevado denota uma forma seletiva de hipogamaglobulinemia G e A, com quantidades normais ou elevadas de IgM. Aproximadamente 100 casos foram descritos desde os relatos iniciais. Pacientes apresentam-se com infecções de repetição nos primeiros dois anos de vida, à semelhança dos pacientes hipogamaglobulinêmicos, e com infecções oportunistas *(Pneumocystis, Cryptosporidium, histoplasma*) não comumente encontradas em outras deficiências de anticorpos. Estes pacientes também desenvolvem citopenias auto-imunes, estomatite, doença linfoproliferativa e tumores linfóides, predominantemente linfomas tipo Hodgkins e não-Hodgkins.

As células B circulantes são normais em número, mas expressam exclusivamente IgM (em associação com IgD) em suas superfícies. A resposta imune é variável. As iso-hemaglutininas estão presentes e não há células B de memória. Tecidos linfóides secundários estão pouco desenvolvidos e não contêm centros germinativos.

O defeito molecular ocorre no ligante de CD40, uma proteína de membrana que é expressa na interação do receptor de célula T com o complexo de histocompatibilidade principal na

---

*O reconhecimento das mutações no gene do ligante de CD40 contribuiu para reclassificação desta imunodeficiência no grupo de ID Combinadas, embora a triagem laboratorial inicial mostre alterações de imunoglobulinas (vide Capítulo 33).

superfície da célula B (ou outra célula apresentadora de antígeno). Uma variedade de mutações pontuais e deleções foi descrita nos genes de CD40L e o gene está localizado em Xq24-q27. O sinal liberado através do ligante de CD40 na célula T ao CD40 na célula B é crítico para o *switching* nas imunoglobulinas. A interação CD40/CD40L é também crítica para o estabelecimento da célula B da memória. Dentro dos centros germinativos, as células B recebem sinais para iniciar a proliferação e para sofrer mutações. Ao mesmo tempo, iniciam o processo de apoptose. As células B que reconhecem o antígeno no centro germinativo apresentam-no para as células T e recebem um sinal via CD40/CD40L, que impede a apoptose. As células B estão liberadas para deixar o centro germinativo e se tornarem uma célula da memória ou plasmócito, ou sofrer mutações e seleção dentro do centro germinativo. Quando o antígeno não é reconhecido, a apoptose pode se desenvolver. O sistema CD40 pode ter funções adicionais na interação da célula T com monócitos, através das citocinas derivadas dos linfócitos T.

A maioria dos pacientes com hiper IgM ligado ao X tem um defeito na expressão de CD40L. Poucos pacientes expressam uma proteína detectada como CD40L, mas não têm a capacidade de interagir com o CD40. Assim, um defeito na expressão de CD40 ou na transdução de sinal expressa-se com um fenótipo similar a hiper IgM ligada ao X.

O fenótipo de ID ligado ao X com IgM normal ou hiper IgM também ocorre no sexo feminino e a análise das famílias afetadas sugere formas autossômicas dominantes ou recessivas. Formas adquiridas também foram descritas, como por exemplo, crianças apresentaram hiper IgM após infecção por rubéola congênita ou tardia.

A neutropenia é comumente associada com esta doença e cerca de 50% dos pacientes apresentam hepatoesplenomegalia.

Em alguns pacientes, os níveis séricos de IgM diminuem e a hiperplasia linfóide regride quando a terapia com IgG é reposta, provavelmente, por uma regulação da síntese de IgM pela IgG. O transplante de medula óssea foi tentado na síndrome de hiper IgM. A terapia de reposição com um ligante de CD40 solúvel, recombinante e terapia gênica são opções de tratamento que poderiam ser desenvolvidas no futuro.

DEFICIÊNCIA DE IMUNOGLOBULINA M

A deficiência de IgM é um distúrbio raro e pode ser herdado por herança autossômica recessiva. O nível de IgM sérico é baixo, enquanto as concentrações de IgG e IgA são normais. Esta condição foi associada com infecções de repetição, enteropatia perdedora de proteínas, atopia e síndromes auto-imunes, tais como lúpus eritematoso sistêmico. As respostas de anticorpos à vacinação são previsíveis. A maioria dos pacientes parece ter número normal de células B, portando IgM circulante. Um estudo encontrou inversão da relação CD4/CD8 em um grupo de quatro pacientes e relacionou uma população de células T supressoras de IgM na redução da produção de IgM. Outro estudo verificou um aumento da relação CD4/CD8 em seis pacientes e sugeriu uma falha da maturação da célula B. Parece que esta entidade é heterogênea.

DEFICIÊNCIA DE CADEIA κ (KAPPA)

As cadeias leves de imunoglobulinas existem em duas formas, (κ) kappa e (λ) lambda. A relação normal de anticorpos contendo cadeias capa e lambda é de cerca de 60:40. A relação anormal entre κ/λ foi observada em muitos pacientes com hipogamaglobulinemia ou deficiência de IgA. Nestes relatos, a deficiência de λ foi verificada em um paciente com infecções de repetição, anemia megaloblástica e acloridria associada com deficiência de produção de fator intrínseco, enquanto outros três pacientes apresentaram deficiência de cadeia κ. Não está claro com que intensidade a falta relativa das cadeias capa ou lambda contribui para a doença nas crianças.

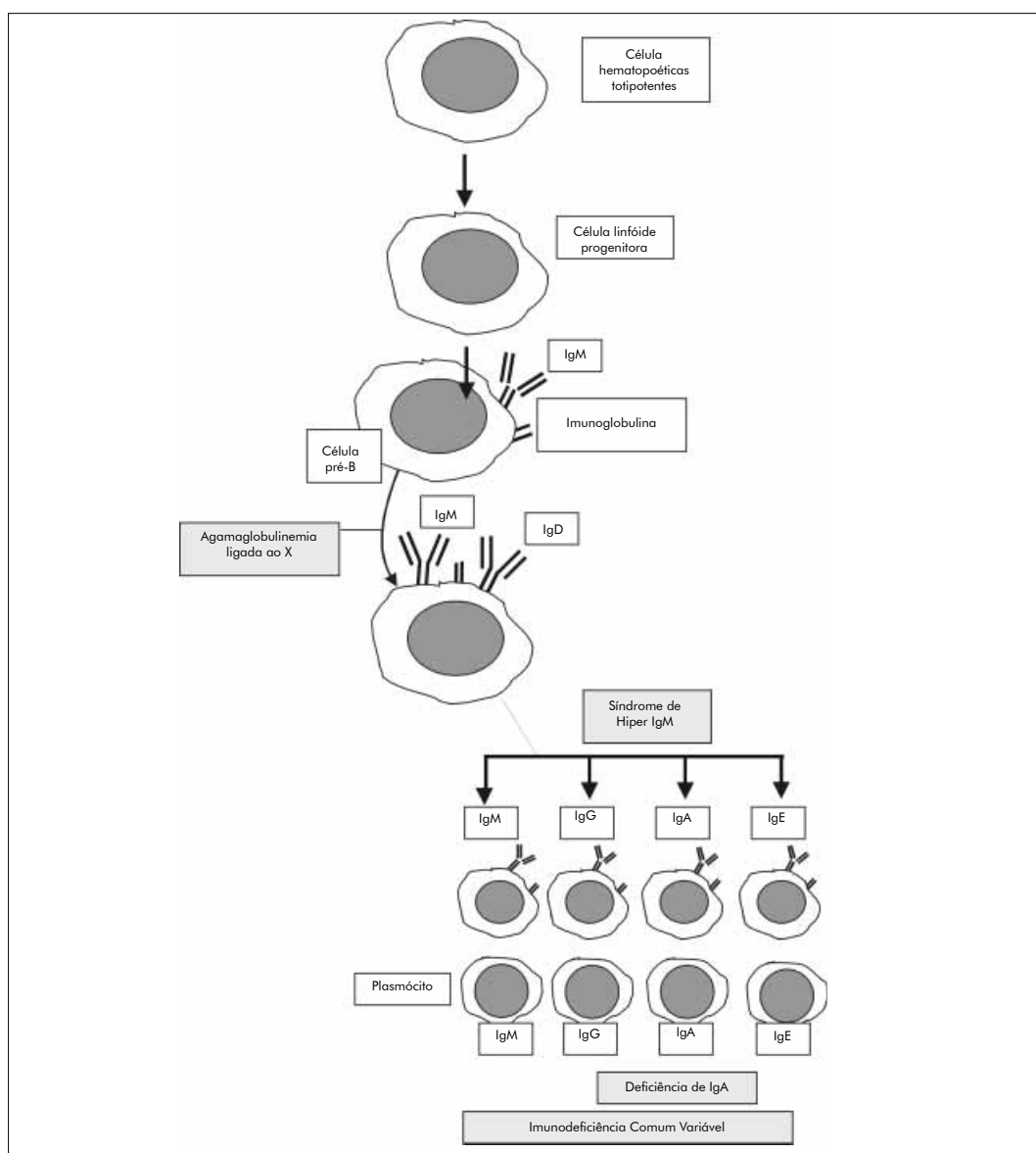



Fig. 32.5 — *Defeitos imunológicos nas principais deficiências de anticorpos.*

BIBLIOGRAFIA

1. Beard LJ, Ferrante A, Oxelius VA, Hanson LA. IgG subclass deficiency in children with IgA deficiency presenting with recurrent or severe respiratory infections. Pediatr Res, 20(1)):937-942, 1986.
2. Bonilla FA, Rosen FS, Geha RS. Primary immunodeficiency diseases. In: Burgio GR, Ugazio AG, Notarangelo LD, Duse M. The lesson of agammaglobulinemia 40 years after Bruton's discovery. Ann Allergy, 71:408-415, 1993.
3. Cunningham-Rundles C, Bodian C. Common variable immunodeficiency: clinical and immunological features of 248 patients. Clin Immunol, 92(1): 34-48, 1999.
4. Dressler F, Peter HH, Muller W, Reiger CHL. Transient hypogammaglobulinemia of infancy. Five new cases, review of literature and definition. Acta Paediatr Scand, 78:767-74, 1989.

5. Edvard Smith CI, Islam KB, Vorechovsky I, Olerup O, Wallin E, Rabbani H, Baskin B, Hammarstrom LX. Linked agammaglobulinemia and other immunoglobulin deficiencies. Immunol Reviews, 138:159-183, 1994.
6. Etzioni A, Pollack S. Primary antibody deficiency disorders — insight into the pathogenesis Isr J Med Sci, 30:717-720, 1994.
7. Fuleihan R, Ramesh N, Geha RS. X linked agammaglobulinemia and immunoglobulin deficiency with normal or elevated IgM: immunodeficiencies of B cell development and differentiation, Adv Immunol, 60:37-56, 1995.
9. Go ES, Ballas ZK. Anti-pneumococcal antibody response in normal subjects: a meta analysis. J Allergy Clin Immunol, 98:205-215, 1996.
9. Grumach AS, Duarte AJS, Bellinati-Pires, Pastorino AC, Jacob CMA, Diogo CL, Condino-Neto A, Kirschfink M, Carneiro-Sampaio MMS. Brazilian report on primary immunodeficiencies in children: 166 cases studied overa follow up time of 15 years. J Clin Immunol, 17(4):340-345, 1997.
10. Hermaszews KI, Webaster (1993).
11. Grumach AS, Kirschfink M. Complement and IgG subclasses in agammaglobulinemic patients. Exp Clin Immunogenet, 12:10-15, 1995.
12. Lederman HM, Winkelstein JA. X linked agammaglobulinemia: an analysis of 96 patients. Medicine, 64(3):145-156, 1985.
13. Puck JM. Molecular and genetic basis of X linked immunodeficiency disorders. J Clin Immunol, 14(2):81-89, 1994.
14. Rosen FS, Cooper MD, Wedgwood RJP. The primary immunodeficiencies. N Engl J Med, 333(7):431-440, 1995.
15. Sorensen RU, Moore C. Immunology in the pediatrician's office. Ped Clin N Am, 41(4):691-714, 1994.
16. Shyur SD, Hill HR. Recent advances in the genetics of primary immunodeficiency syndromes. J Pediatr, 129:8-24, 1996.
17. Walker AM, Kemp AS, Hill DJ, Shelton MJ. Features of transient hypogammaglobulinemia in infants screened for immunological abnormalities. Arch Dis Child, 70:183-186, 1994.

Imunodeficiências Combinadas

Dewton de Moraes Vasconcelos

INTRODUÇÃO

Como foi descrito no Capítulo 25 (A Resposta Imune — Considerações Gerais), a resposta imune é dividida em inata e adquirida, sendo a resposta adquirida subseqüentemente referida como humoral (dependente de linfócitos B) e celular (dependente de linfócitos T). Os linfócitos T, além de mediarem a resposta imune celular, provêm fatores cruciais para o funcionamento adequado dos linfócitos B, promovendo o *switching* isotípico, assim como sua diferenciação terminal para plasmócitos secretores de imunoglobulinas.

A partir desses dados pode-se concluir que as disfunções dos linfócitos T são quase que invariavelmente associadas a distúrbios da resposta humoral, ou seja, as imunodeficiências celulares usualmente são combinadas (celulares e humorais). Estima-se que esses distúrbios correspondam a aproximadamente 20% das imunodeficiências primárias (Fig. 33.1). Neste capítulo será utilizada a classificação proposta pelo conselho de *experts* em imunodeficiências da Organização Mundial de Saúde com as atualizações necessárias.

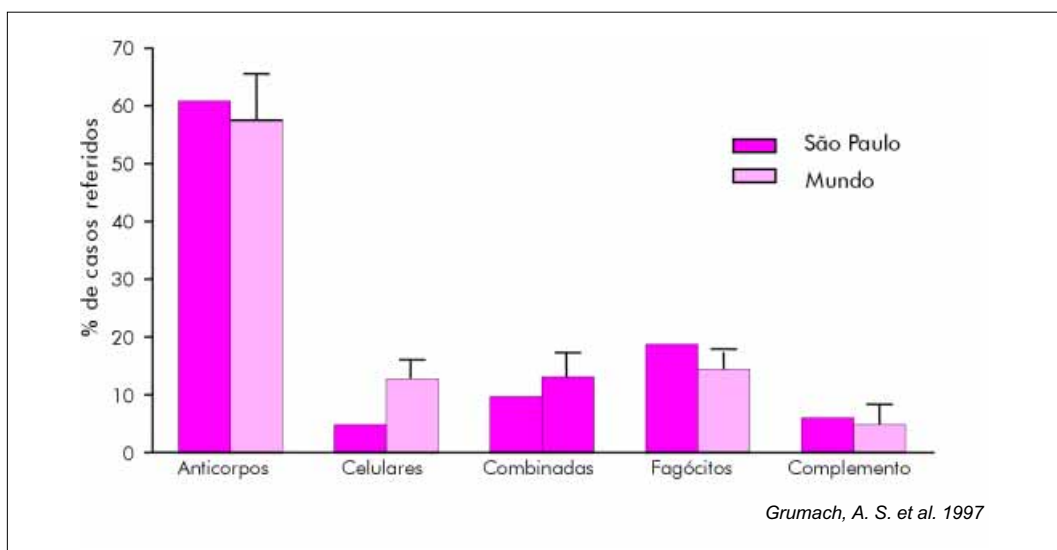



Fig. 33.1 — *Freqüência das imunodeficiências primárias.*

A denominação imunodeficiência combinada (IDC/CID) abrange um grupo bastante heterogêneo de distúrbios congênitos da imunidade, decorrentes de alterações da diferenciação dos linfócitos T e displasia linfóide, podendo em algumas doenças acometer os linfócitos B, as células NK e mesmo a série mielóide. Esses distúrbios são bastante diversos quanto à gravidade do quadro, que é tanto mais grave quanto mais precoce for o defeito da diferenciação celular. As formas mais graves são denominadas "Imunodeficiências combinadas graves (IDCG/SCID). São atualmente descritas 14 doenças diferentes, com uma prevalência estimada por volta de um em 75.000 a 100.000 nascimentos (Tabela 33.1).

Tabela 33.1
Imunodeficiências Combinadas

Designação	*Ig Sérica*	*Células B Circulantes*	*Células T Circulantes*	*Patogênese Presumida*	*Achados Associados*
1. IDCG (T-B-)					
a. Disgenesia reticular	⇓⇓⇓	⇓⇓⇓	⇓⇓⇓	Maturação defeituosa das células T, B e mielóides (defeito das *stem-cells*)	Granulocitopenia Trombocitopenia Anemia
b. Deficiência de RAG1/2	⇓⇓⇓	⇓⇓⇓	⇓⇓⇓	Mutação nos genes RAG1/2	
c. Deficiência de adenosina deaminase (ADA)	⇓⇓⇓	⇓⇓⇓ progressiva	⇓⇓⇓ progressiva	Defeitos das células T e B por metabólitos tóxicos (p. ex.: dATP, s-adenosil homocisteína) devido à deficiência enzimática	Anormalidades de cartilagens
d. Outra	⇓⇓⇓	⇓⇓⇓	⇓⇓⇓	Recombinação VDJ defeituosa	
2. IDCG (T-B+)					
a. Ligada ao X	⇓⇓⇓	Normal ou ⇑	Muito ⇓⇓⇓	Mutações na cadeia γ dos receptores de IL-2, 4, 7, 9 e 15	
b. Autossômica recessiva	⇓⇓⇓	Normal ou ⇑	Muito ⇓⇓⇓	Mutações no gene da tirosina quinase JAK-3	
3. IDCG (T+B-)					
a. Síndrome de Omenn	⇓⇓⇓; IgE ⇑	Normal ou ⇓	Presentes; Heterogeneidade ⇓⇓	Mutações nos genes RAG1/RAG2	Eritrodermia; Eosinofilia; Hepatoesple-nomegalia
b. Deficiência de IL-2Rα	Normal	Normal	Diminuída	Mutação no gene da cadeia α do IL-2R	Linfoadenopatia; Hepatoespleno-megalia
4. Síndrome de hiper IgM ligada ao X	IgM e IgD aumentada ou normal; outros isótipos ⇓⇓⇓	Células IgM e IgD + presentes; outras ausentes	Normais em número	Mutações no gene do ligante de CD40 (CD154)	Neutropenia Trombocitopenia Anemia hemolítica Doença gastrointestinal e hepática

Continuação

Designação	*Ig sérica*	*Células B circulantes*	*Células T circulantes*	*Patogênese presumida*	*Achados associados*
5. Deficiência de Purina nucleosídeo fosforilase (PNP)	Normal ou diminuída	Normal	⇓⇓⇓ progressiva	Defeitos das células T por metabólitos tóxicos (p. ex.: dGTP) devido à deficiência enzimática	Anemia hemolítica auto-imune; sintomas neurológicos
6. Deficiência de CPH de classe II	Normal ou diminuída	Normal	Normal, diminuição de CD4+	Mutação em genes de fatores transcripcionais (CIITA ou RFX-5) para as moléculas de classe II	Déficit de crescimento; diarréia crônica
7. Deficiência de CD3γ ou ε	Normal	Normal	Normal	Transcrição defeituosa da cadeia CD3γ ou CD3ε	
8. Deficiência de ZAP-70	Normal	Normal	CD8 ⇓⇓, CD4 normal	Mutações no gene da quinase ZAP-70	
9. Deficiência de TAP-2	Normal	Normal	CD8 ⇓⇓, CD4 normal	Mutações no gene de TAP-2	Def. de moléculas de classe I do CPH
10. Deficiência de IL-7Rα	Normal	Normal	Muito⇓⇓⇓	Mutação na cadeia α do receptor de IL-7	Número normal de células NK

Assim, a forma mais grave compreende a disgenesia reticular, cujo defeito se situa no nível da célula primordial linfo-hematopoiética, comprometendo o desenvolvimento das células mielóides como as hemácias, os fagócitos mono e polimorfonucleares e plaquetas, assim como o ramo linfóide T e B, caracterizando-se dessa forma por pancitopenia.

INVESTIGAÇÃO CLÍNICA DE PACIENTES IMUNODEFICIENTES

Como em todos os tipos de doenças, a obtenção de uma história clínica cuidadosa é necessária para a avaliação objetiva de pacientes suspeitos de apresentar imunodeficiências. Por exemplo, a presença de infecções somente a partir dos três a seis meses de idade, principalmente por bactérias capsuladas leva à suspeita de defeitos humorais (de anticorpos), devido à proteção exercida pelos anticorpos do isótipo IgG fornecidos pela mãe através da placenta. Por outro lado, a presença de infecções mais precoces indica a presença de defeitos em outros ramos do sistema imunológico. Assim, infecções por patógenos oportunistas, mormente intracelulares indicam defeitos celulares (dos linfócitos T); queda tardia do cordão umbilical e infecções por bactérias incomuns como *Staphylococcus epidermidis, Pseudomonas sp.* ou *Serratia marcescens* sugerem distúrbios no nível dos fagócitos; e meningites ou septicemias de repetição por bactérias do gênero *Neisseria* sugerem distúrbios nos componentes terminais da cascata do complemento.

Outra informação fundamental a ser obtida na história clínica leva em conta a gravidade, a freqüência das infecções e a resposta à terapia habitual. Desta forma, é comum em pacientes imunocomprometidos a presença de infecções recorrentes, prolongadas, muito graves, afetando mais de um órgão ou sistema ou apresentando complicações inesperadas.

Além disso, é fundamental que obtenhamos também a história de vacinações e suas possíveis complicações (p. ex.: infecção desencadeada por vacina de patógeno vivo, atenuado), assim como a história familiar, observando casos de distúrbios similares, morte precoce na infância e consangüinidade.

O passo seguinte da investigação corresponde ao exame físico dos pacientes, que pode apresentar alterações genéricas, como baixa estatura ou peso, sugestivas, como diminuição dos órgãos linfóides como amígdalas e linfonodos, periodontites e gengivoestomatites ou características, como, por exemplo, as associações: ataxia-telangiectasia, eczema-trombocitopenia, albinismo parcial, hipotrofia de cartilagens e pêlos (vide Capítulo 31) etc.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DAS IMUNODEFICIÊNCIAS COMBINADAS

As imunodeficiências combinadas são as formas mais graves de imunodeficiências primárias, devido ao papel central das células T na indução e modulação das respostas imunes específicas. Os pacientes apresentam, já nos primeiros meses de vida, episódios freqüentes de diarréia, pneumonias, otites e septicemia, entre outras infecções. O desenvolvimento inicialmente normal é logo substituído por perda de peso e retardo do crescimento que se desenvolve com o início das infecções e diarréia. Infecções persistentes por agentes oportunistas como a *Candida albicans, Pneumocystis carinii, Bacillus Calmette-Guérin* (BCG) e vírus como os herpes-vírus da varicela, CMV ou EBV, entre muitos outros, levam a infecções disseminadas que culminam com a morte do paciente (Tabelas 33.2 e 33.3). Essas crianças também não têm capacidade de rejeitar tecidos estranhos, podendo apresentar doença enxerto *versus* hospedeiro (GVHD), tanto por imunização materno-fetal intra-útero como pela administração de hemoderivados celulares não irradiados (Fig. 33.2).

Tabela 33.2
Infecções Características das Imunodeficiências

Humorais	*Celulares*	*Fagócitos*	*Complemento*
Streptococcus sp.	Herpes simples (HHV 1 e HHV 2)	*Staphylococcus aureus*	Bactérias capsuladas em geral
Streptococcus pneumoniae	Herpes-zóster (HHV 3)	*Staphylococcus*	*Neisseria sp.*
Staphylococcus aureus	Citomegalovírus (HHV 5)	*Epidermidis*	
Haemophilus influenzae	*Mycobacterium* sp.	*Serratia marcencens*	
Neisseria meningitidis	*Listeria monocytogenes*	*Enterobacteriaceae*	
Enterobacteriaceae	*Candida sp.*	*Pseudomonaceae*	
Enterovirus sp (ECHO, Coxsackie, Polio)	*Fungos em geral* *Pneumocystis carinii*	*Aspergillus sp.* *Candida sp.*	
Giardia lamblia	*Cryptosporidium sp.*		

Tabela 33.3
Sítios Característicos das Infecções nas Imunodeficiências

Componente	*Sítios Primários*	*Exemplos Clínicos*
Linfócitos B	Vias aéreas superiores e pulmões Trato gastrointestinal Sistema nervoso central	Agamaglobulinemias Imunodeficiência comum variável Imunodeficiência com hiper IgM Deficiência seletiva de IgA
Linfócitos T	Inespecíficos	Deficiência de purina nucleosídeo fosforilase Deficiência seletiva de células CD4+
Fagócitos	Pele, mucosas (periorificiais) Vias aéreas superiores e pulmões Linfonodos regionais	Doença granulomatosa crônica Deficiência de CD18 (LAD-1)
Complemento	Sistema nervoso central Vias aéreas superiores e pulmões	Deficiência de C3 Deficiência dos componentes do C.A.M.*

**C.A.M. — Complexo de ataque à membrana.*

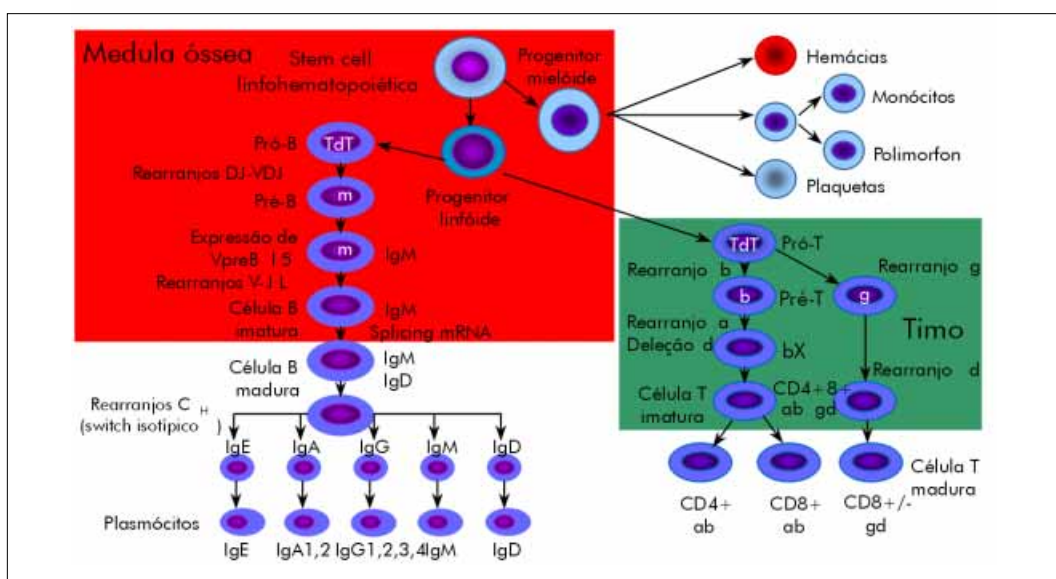



Fig. 33.2 — *Origem e diferenciação das células do sistema imune.*

As manifestações clínicas mais comuns dos pacientes portadores de IDCG incluem atrofia de amígdalas e linfonodos, acompanhada de atrofia tímica evidente ao exame radiológico de tórax. Posteriormente pode haver desenvolvimento de febre, hepatoesplenomegalia e infiltrados cutâneos. Os pacientes portadores de IDCG são usualmente linfopênicos. É importante lembrar que o diagnóstico costuma ocorrer com alguns meses de idade, faixa na qual o número de linfócitos é fisiologicamente elevado. Assim, número de linfócitos abaixo de 4.000 deve levantar a suspeita de IDCG e promover início de investigação apropriada. É também relevante o fato de que aproximadamente 50% dos casos apresentam número normal ou elevado de linfócitos B, sendo a maioria desses casos ligados ao sexo. A despeito do número normal de células B, sua função é defeituosa, como podemos inferir pelos baixos níveis de imunoglobulinas séricas e ausência de resposta às imunizações. Neste ponto é importante lembrar que esses pacientes não podem receber vacinas de patógenos de vivos atenuados (p. ex.: BCG, vacina Sabin, MMR) (sarampo, caxumba, rubéola) pelo risco de desenvolvimento de infecções generalizadas (Fig. 33.3).

As IDCGs são emergências pediátricas. O tratamento de escolha é o transplante de medula óssea, preferivelmente de doadores HLA-idênticos, sob o risco de morte no primeiro ou segundo anos de vida. O defeito que acomete o sistema imune será tanto mais grave quanto mais precoce na diferenciação ontogenética. Dessa forma, o diagnóstico precoce é fundamental.

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de uma IDCG deve ser considerado em crianças com história de infecções de repetição associadas à linfopenia. O diagnóstico precoce é essencial devido ao fato que quando o paciente apresenta infecção grave nem os esquemas terapêuticos mais agressivos são capazes de conter o processo.

A caracterização do fenótipo imunológico por citometria de fluxo é importante por duas razões: 1. As estratégias de terapia para as diversas IDCGs variam consideravelmente entre os subtipos. 2. Alguns dos defeitos genéticos que dão origem a diversos subtipos de IDCGs já foram identificados. As diversas formas de imunodeficiências combinadas podem ser triadas através da fenotipagem de linfócitos, ou seja, pelos tipos celulares faltantes (Tabela 33.1) (vide Capítulo 41).

Fig. 33.3 — *Paciente portador de IDCG (SCID): A) Disseminação após aplicação da vacina BCG. B) Desnutrição e exantema cutâneo.*

- Assim, o fenótipo T-B-NK- compreende a disgenesia reticular, a deficiência de RAG-1 e RAG-2 e a deficiência de adenosina deaminase (lembrando-se que nesta o déficit celular é progressivo).
- O fenótipo T-B+NK- compreende duas doenças diferentes: a deficiência da cadeia α comum dos receptores de IL-2, IL-4, IL-7, IL-9 e IL-15, e a deficiência da proteína quinase Jak-3. Essas duas doenças apresentam fenótipos idênticos devido ao fato de serem passos seqüenciais dentro da cascata de sinalização para essas citocinas, contudo a primeira é ligada ao sexo e a segunda é autossômica recessiva.
- O terceiro tipo, T-B+NK+ é dependente da deficiência da cadeia α do receptor de IL-7 (IL-7 Rα).
- O quarto fenótipo, T+B-NK+ compreende a síndrome de Omenn, que é uma variante da deficiência de RAG1/2 e a deficiência da cadeia alfa do receptor de IL-2 (IL-2 Rα).

Além desses quatro tipos mais evidentes à fenotipagem, existem deficiências seletivas nas populações CD3+, CD4+ ou CD8+, relacionadas a defeitos genéticos específicos, respectivamente das cadeias α e ε de CD3, da transcrição de moléculas de classe II do CPH, além das deficiências da TAP-2 ou da tirosina-quinase ZAP-70, como se pode observar na Tabela 33.1. Nesse grupo encontra-se ainda a síndrome de hiper-IgM ligada ao X, decorrente de mutações em CD154 (também denominada CD40L — ligante de CD40). É importante ressaltar que o

diagnóstico definitivo depende de técnicas de biologia molecular. A identificação dos defeitos genéticos subjacentes permite, além do melhor conhecimento das diversas doenças, a possibilidade de diagnóstico pré-natal, a detecção de portadores e o tratamento alternativo por terapia gênica. Muitas outras doenças cursam com imunodeficiências combinadas, associadas a distúrbios variados. A investigação de uma imunodeficiência primária em particular deve seguir um enfoque seqüencial, de modo a se poder conhecer com detalhes suficientes os diferentes ramos da resposta imune (Tabelas 33.4 e 33.5). Além disso, deve ser parcimoniosa de modo a não espoliar mais ainda o paciente, gerando complicações evitáveis (Fig. 33.4).

IDCG COM AUSÊNCIA DE CÉLULAS T E B

DISGENESIA RETICULAR

A disgenesia reticular é uma forma extremamente rara de IDCG, tendo sido relatados seis casos desde sua descrição inicial em 1959. A doença se manifesta dentro dos primeiros dias de

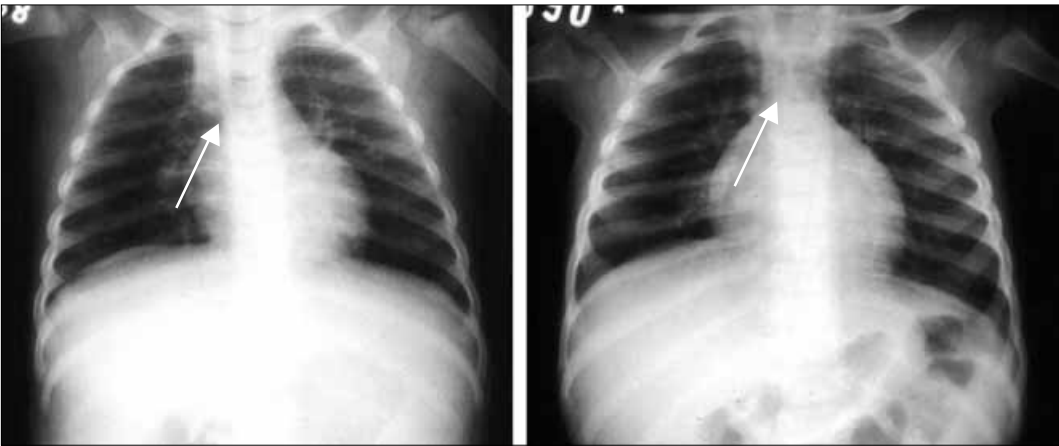



Fig. 33.4 — *A) Radiografia normal de tórax como sombra tímica; B) Radiografia de tórax em paciente com IDCG e ausência de sombra tímica.*

Tabela 33.4 **Investigação Inicial de Pacientes Imunodeficientes**
• Determinação do número e aspecto morfológico dos linfócitos, neutrófilos, monócitos e plaquetas no sangue periférico
• Radiografia simples de tórax (em PA e perfil), e de *cavum*
• Níveis séricos de IgA, IgG e IgM
• Avaliação da síntese ativa de anticorpos
• Títulos de iso-hemaglutininas (IgM)
• Teste de Schick ou dosagem de ASLO (IgG)
• Testes intradérmicos de leitura tardia com PPD, candidina, tricofitina e varidase
• Testes para HIV
• Teste do NBT (Nitrobluetetrazolium)
• Quantificação do CH_{50}

* *vide Capítulo 31.*

Tabela 33.5 Investigação Específica das Imunodeficiências
1. *Humoral (anticorpos)* • Fenotipagem dos linfócitos B e suas subpopulações (CD19+, CD20+, Igs+) • Dosagem de classes e subclasses de Igs • Avaliação de anticorpos antes e após imunização com toxóides ou vacinas polissacarídeas bacterianas • Síntese policlonal de Ig induzida por *Staphylococcus aureus* Cowan I (independente de linfócitos T) • Síntese policlonal de Ig induzida pelo mitógeno do Pokeweed (dependente de linfócitos T) • Síntese de Ig específicas induzida por Ag solúveis
2. *Celular (linfócitos T)* • Fenotipagem de linfócitos T (CD2+, CD3+, CD4+, CD8+, CD45RA+, CD45RO+ etc.) • Proliferação de linfócitos induzida por lectinas ou Ac monoclonais mitogênicos (PHA, OKT3, ConA) • Proliferação de linfócitos induzida por Ag solúveis (*Candida*, PPD, toxóide tetânico etc.) • Produção de citocinas (IL-2, IL-4, IL-5, IFN-γ, TNF-β etc.) • Responsividade a citocinas (IL-1, IL-2, IL-4, IFN-γ etc.) • Citotoxicidade mediada por linfócitos: restrita ou não pelo complexo principal de histocompatibilidade • Ensaios de auxílio e de supressão: da síntese de Ig, da citotoxicidade celular, da mitogênese induzida por lectinas ou Ag, na avaliação do efeito de citocinas
3. *Células* Natural Killer • Contagem do número de células NK e suas subpopulações (CD16+, CD56+, CD57+) • Avaliação da citotoxicidade celular dependente de anticorpos (ADCC) • Avaliação da citotoxicidade celular de células-alvo da eritroleucemia humana K-562

vida, com déficit de crescimento, diarréia, vômitos e infecções generalizadas, apresentando curso rapidamente progressivo evoluindo para óbito em poucos dias. Esse tipo de doença resulta de defeito na maturação nos precursores linfo-hematopoiéticos antes da 10ª semana de gestação, com falência no desenvolvimento das linhagens linfóides (T e B) e mielóides (hemácias, fagócitos mono e polimorfonucleares e plaquetas). A história familiar é usualmente negativa para imunodeficiências, contudo a ocorrência nos dois sexos sugere um padrão autossômico recessivo. O defeito básico em nível genético-molecular ainda é desconhecido. O único tipo de tratamento é o transplante de medula óssea histocompatível ou haploidêntico, levando à correção do problema.

Deficiência de RAG-1/RAG-2 e Síndrome de Omenn

A geração de diversidade dos receptores idiotípicos dos linfócitos (imunoglobulinas nos linfócitos B e receptores de linfócitos T (TCR)) depende de um mecanismo combinatório que une segmentos gênicos diversos e depende das proteínas associadas à recombinase –1 e 2 (RAG-1 e RAG-2) (Figs. 33.5 e 33.6). Dessa forma, a deficiência completa dessas proteínas gera um fenótipo de IDCG com ausência de linfócitos T e B, com preservação das células NK e da série mielóide. O quadro clínico assemelha-se às outras variantes de IDCG, ou seja, diarréia, candidíase e infecções disseminadas por agentes patogênicos diversos, usualmente iniciando-se por volta do segundo ao terceiro mês de vida. A despeito desses processos infecciosos não se evidenciam tecidos linfóides secundários como amígdalas e linfonodos, ou timo e adenóides à avaliação radiológica. Esses pacientes podem apresentar manifestações não infecciosas como reações enxerto *versus* hospedeiro induzidas por transfusões de hemoderivados não irradiados ou mesmo por transfusões materno-fetais. As vacinas de patógenos atenuados podem levar a infecções generalizadas fatais.

Por outro lado, a deficiência parcial leva a um fenótipo diverso, denominado síndrome de Omenn, que se caracteriza por presença de linfócitos T co-expressando marcadores de ativação, como CD45RO, HLA-DR, CD25, CD95, CD30 e CD70; altos níveis de IgE, eosinofi-

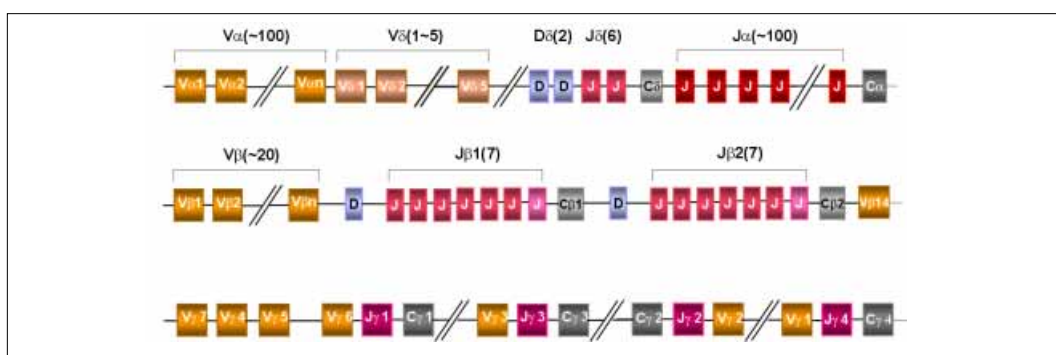



Fig. 33.5 — *Organização dos genes de TCR humanos no* germline.

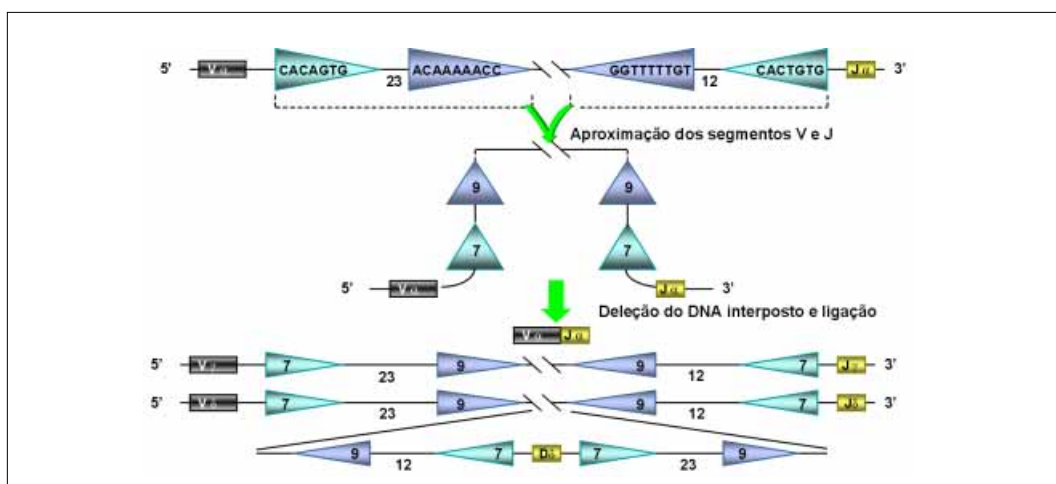



Fig. 33.6 — *Seqüências de reconhecimento das recombinases que medeiam o rearranjo dos genes de TCRs.*

lia, eritrodermia esfoliativa e hepatoesplenomegalia. É importante ressaltar que a heterogeneidade do repertório de linfócitos é extremamente reduzida, impedindo o reconhecimento adequado dos antígenos a que estamos expostos durante a vida. As manifestações clínicas assemelham-se às de crianças portadoras de reação enxerto *versus* hospedeiro neonatal. A herança desses distúrbios é autossômica recessiva, havendo famílias que apresentam pacientes com os dois fenótipos, fato que liga esses dois distúrbios aparentemente diversos. O diagnóstico laboratorial das deficiências de RAG-1 e RAG-2 é possível apenas por meio de técnicas de biologia molecular.

O tratamento compreende terapia de suporte, uso de antimicrobianos e transplante de medula óssea, que leva à cura do distúrbio.

Deficiência de Adenosina Deaminase (ADA)

A deficiência de ADA é encontrada em aproximadamente 15% dos pacientes com IDCG. A maioria dos pacientes portadores de deficiência de ADA apresenta manifestações da doença poucas semanas após o nascimento. No entanto alguns pacientes têm deficiências parciais que permitem a sobrevida até idades mais avançadas sem manifestações de imunodeficiência. Dessa forma, essa doença deve ser considerada no diagnóstico diferencial de crianças e até mesmo adultos com história de infecções graves e recorrentes associada a linfopenia e achados condizentes com disfunção imunológica humoral e celular. É importante ressaltar que os pacientes

que apresentam manifestações mais tardias podem ter distúrbios imunológicos caracterizados por histórias de alergia, asma, IgE elevada, deficiência de subclasses de IgG e várias formas de auto-imunidade. Infecções crônicas de vias aéreas e insuficiência respiratória são usualmente relatadas, assim como hepatite crônica de causa indeterminada.

O diagnóstico da deficiência de ADA é obtido por meio da quantificação da atividade enzimática de lisados de hemácias ou de células mononucleares obtidas através de centrifugação em um gradiente de densidade. A dosagem da ADA plasmática não permite o diagnóstico de deficiência de ADA.

A ADA é uma enzima codificada no cromossomo 20q expressa no citoplasma de todas as células, contudo em humanos a maior atividade é encontrada em células linfóides, principalmente timócitos imaturos. A ADA converte a adenosina e deoxiadenosina em inosina e deoxiinosina, que são subseqüentemente convertidas pela purina nucleosídeo fosforilase (PNP) em hipoxantina mais (deoxi)ribose 1 PO_4 que irá, por fim, originar ácido úrico (Fig. 33.7). É importante ressaltar que os substratos da ADA têm inúmeros efeitos citotóxicos sobre os linfócitos, explicando dessa forma o surgimento da IDCG.

O melhor tratamento para a deficiência de ADA é o transplante de medula óssea de um irmão histocompatível. Outras modalidades de transplante (haploidênticos ou compatíveis não relacionados) apresentam pior prognóstico. A deficiência de ADA apresenta outras possibilidades terapêuticas, como a reposição enzimática com ADA-PEG, que consiste de ADA bovina purificada associada co-valentemente a várias fitas de monometoxipolietilenoglicol. Essa modificação permite aumento da meia-vida e reduz a imunogenicidade, contudo dificulta a entrada da enzima para o interior das células. A terapia com ADA-PEG é bem tolerada e leva a bons resultados em quase todos os pacientes tratados por seis meses ou mais. A recuperação da imunidade dos linfócitos B costuma ocorrer antes dos linfócitos T, sendo inclusive mais rápida que após o transplante de medula óssea. É importante dizer que o tratamento com ADA-PEG resulta em proteção, mas não recupera totalmente a resposta imune. A outra possibilidade terapêutica para a deficiência de ADA é a terapia gênica. No início da década de 1990 vários pacientes nos EUA e Europa entraram em protocolos de terapia gênica associados à ADA-PEG. Inicialmente utilizaram-se linfócitos T, substituídos posteriormente por células primordiais enriquecidas para CD34+, e depois por terapia intra-útero. Atualmente um grupo italiano

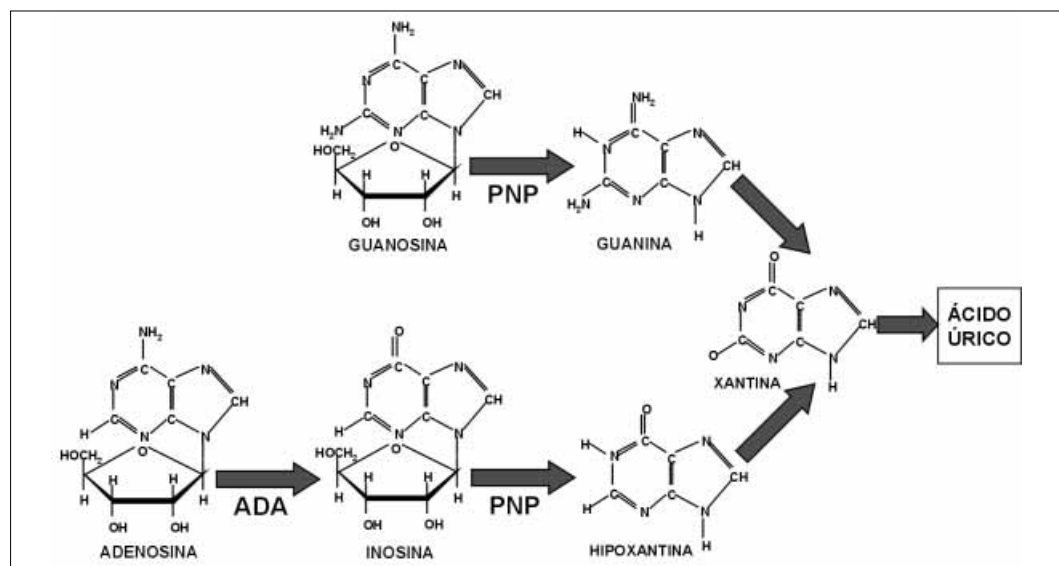



Fig. 33.7 — *Metabolismo das purinas.*

vem suspendendo gradativamente a infusão de ADA-PEG, de modo a permitir uma vantagem seletiva das células que receberam o gene transduzido. Tal modificação demonstrou aumento do número de células expressando o gene da ADA, com conseqüente recuperação espontânea progressiva da imunidade. O grande problema ainda a ser contornado é quanto à eficiência da transdução dos vetores retrovirais nas células progenitoras linfo-hematopoiéticas (*stem-cells*), visto serem células com baixo potencial replicativo. Tentativas de induzir a proliferação dessas células com infusão de citocinas têm aumentado a eficiência da transdução às células progenitoras, permitindo prever um futuro promissor para esse tipo de terapia para inúmeras doenças genéticas graves.

OUTRA(S)

Existem pacientes portadores de IDCG que apresentam fenótipo semelhante aos deficientes das RAGs, com deficiência da recombinação dos segmentos VDJ, contudo sem defeitos nas recombinases. Esses pacientes apresentam deficiência importante na diferenciação de linfócitos T e B, com células NK normais. Além disso, apresentam também extrema sensibilidade a radiações ionizantes. Essas características se assemelham muito aos camundongos e cavalos árabes portadores de IDCG, porém nesses animais existe defeito na DNA-PK (proteína-quinase dependente de DNA), enzima que fosforila inúmeros substratos como as RAG-1, RAG-2 e p53. Esses animais apresentam defeito de reparo de quebras na dupla fita de DNA. Entretanto, os pacientes avaliados não apresentam distúrbio em nenhuma das enzimas conhecidas relacionadas ao reparo de quebras na dupla fita (DNA-PK, KU-70, KU-80, XRCC4 e DNA ligase 4). Outro defeito similar é encontrado em freqüência elevada (aproximadamente 1 em 1.000 nascimentos) em índios norte-americanos de língua atabasca. O gene responsável também é desconhecido, porém encontra-se no cromossomo 10.

IDCG COM CÉLULAS B E AUSÊNCIA DE CÉLULAS T

IDCG LIGADA AO CROMOSSOMO X

Esta variante de IDCG é a mais comum, caracterizando-se pela ausência de células T e NK com presença de células B e apresentando herança ligada ao sexo. Essa doença compreende aproximadamente 45% das IDCGs observadas em um estudo retrospectivo com 108 pacientes nos EUA. O defeito imunológico encontrado nesses pacientes decorre de mutações na cadeia gama comum (γc — CD132) dos receptores de citocinas (compartilhado pelas IL-2, IL-4, IL-7, IL-9 e IL-15) (Fig. 33.8). Devido à grande importância dessas citocinas na proliferação e diferenciação de precursores linfóides, pode-se antever o distúrbio imunológico gerado por esse defeito. A apresentação clínica assemelha-se muito às outras formas de IDCG, com surgimento precoce de sintomas (por volta do terceiro mês de vida, associado ao declínio dos anticorpos maternos) como candidíase, otites médias recorrentes, pneumonites intersticiais, úlceras orais, faringite e mastoidite. Os agentes patogênicos envolvidos vão desde bactérias comuns até vírus, fungos e agentes oportunistas como o *P. carinii* e a *Candida albicans*. Os achados clínicos nesses meninos incluem atrofia de amígdalas e linfonodos periféricos, hipoplasia tímica à radiografia de tórax e sinais de infecções como febre, hepatoesplenomegalia e infiltrados pulmonares.

A avaliação laboratorial desses pacientes deve incluir uma fenotipagem de linfócitos, onde se observará ausência de células T e NK, contudo as células B apresentam-se em número normal ou elevado. A resposta a testes funcionais, como as culturas de linfócitos, evidencia redução da linfoproliferação a mitógenos como a fito-hemaglutinina, anticorpos monoclonais anti-CD3, concanavalina-A e *pokeweed*, assim como a antígenos específicos (*Candida*, toxóide tetânico, PPD etc.). A resposta citotóxica natural (NK) dirigida a alvos como a linhagem eri-

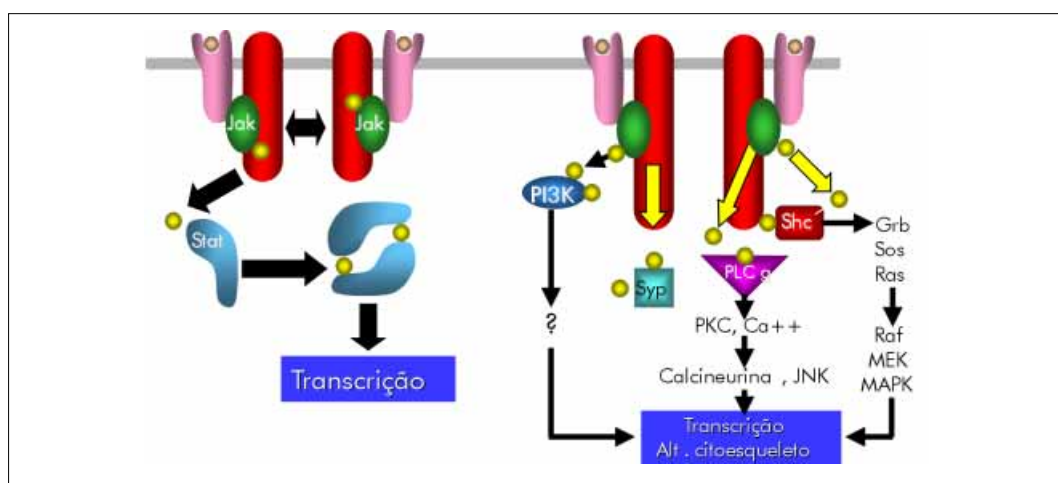



Fig. 33.8 — *Sinalização por receptores de citocinas.*

troleucêmica K562 é ausente. A investigação da resposta imunológica humoral evidencia baixíssimos níveis de IgM, IgG ou IgA, assim como ausência de resposta anticórpica específica, a despeito dos números normais de linfócitos B.

Como em todos os tipos de IDCG, é muito importante o diagnóstico precoce, para que possamos iniciar o tratamento antes que processos infecciosos graves acometam o paciente. Transplantes de medula óssea histocompatíveis provêm excelentes resultados, contudo dependem de um doador geneticamente idêntico, existente em aproximadamente 20% dos casos. Os pacientes usualmente apresentam rápida reconstituição imunológica do compartimento de linfócitos T, contudo somente 50% dos casos apresentam enxertia dos linfócitos B do doador, necessitando dessa forma de reposição prolongada com IgIV. Atualmente vários grupos têm realizado transplantes intra-útero de medula óssea, com resultados aparentemente favoráveis em relação aos pós-natais. Na falta de doadores HLA-idênticos, pode-se realizar transplantes haploidênticos (do pai ou da mãe) depletados de linfócitos T. A taxa de sucesso desses transplantes é menor que para os histocompatíveis, sendo ainda associados a complicações como a doença enxerto *versus* hospedeiro (GVHD), menor chance de enxertia dos linfócitos B e risco de desenvolvimento de linfoproliferação de linfócitos B.

A terapia gênica atualmente se apresenta como uma proposta terapêutica potencialmente satisfatória, tendo sido demonstrada transferência estável da cadeia γ comum e correção do distúrbio em modelos experimentais murinos. Nesses modelos não se observou toxicidade inerente ao tratamento, reforçando o potencial terapêutico desse tipo de procedimento. Recentemente, esse tipo de terapia foi utilizado em cinco pacientes, e quatro apresentaram resposta clínica adequada.

IDCG T-B+ Autossômica Recessiva

Essa doença é uma fenocópia da doença anterior, apresentando idêntica distribuição de tipos celulares e distúrbio imunológico e sendo a segunda variante mais comum de IDCG. O defeito decorre de mutações no gene da tirosina quinase JAK-3, ligante da cadeia gama-comum (γc) dos receptores de citocinas (Fig. 33.8). A molécula JAK-3 é um componente essencial para os sinais de citocinas originadas nos receptores que compartilham a cadeia γc. A ligação dessas citocinas ao receptor leva a uma heterodimerização de γc com a outra cadeia do receptor, trazendo as moléculas JAK-3 e JAK-1 e induzindo sua ativação. A fosforilação dessas moléculas induz a formação de sítios de acoplamento para os fatores transcripcionais STATs.

As STATs, por outro lado, são fosforiladas em resíduos de tirosina favorecendo a formação de homo ou heterodímeros. Esses dímeros podem migrar para o núcleo onde se ligam ao promotor de genes indutores de citocinas, ativando sua transcrição. As manifestações clínicas, a responsividade imunológica, assim como o tratamento, são idênticos à variante ligada ao sexo, diferindo apenas pelo fato de poder acometer pacientes do sexo feminino. O tratamento de escolha para esses pacientes é o transplante de medula óssea de doadores histocompatíveis, sendo a sobrevida nitidamente inferior quando o transplante é de doadores não idênticos. Nesses casos deve-se utilizar regime de condicionamento para favorecer a enxertia de células B do doador, sem o que a terapia repositiva com gamaglobulina persiste sendo necessária. Da mesma forma que para a variante ligada ao sexo, a terapia gênica é uma possibilidade interessante para o tratamento desses pacientes, visto que células transfectadas como gene de JAK-3 apresentam vantagem seletiva de crescimento *in vitro*.

IDCG COM CÉLULAS T E AUSÊNCIA DE CÉLULAS B

SÍNDROME DE OMENN

Discutida anteriormente, em deficiência de RAG-1/RAG-2.

DEFICIÊNCIA DA CADEIA α DO RECEPTOR DE IL-2 (CD25)

O receptor de IL-2 compreende três cadeias polipeptídicas: α (CD25), β (CD122) e γc (CD132). Essa configuração trimérica do receptor é responsável pela característica de alta afinidade de ligação à IL-2 e responsividade a baixas concentrações da citocina, sendo o complexo βγ expresso em célula T em repouso, macrófagos e células NK, necessitando de elevadas concentrações da citocina para induzir ativação celular. A maioria dos efeitos biológicos da IL-2 depende do complexo trimolecular para ocorrer, visto que as manifestações imunológicas da deficiência de IL-2 assim como da cadeia α (CD25) são idênticas.

As manifestações clínicas desse distúrbio compreendem suscetibilidade aumentada a infecções virais, bacterianas e fúngicas, associadas à diarréia e déficit de crescimento por volta dos seis meses de idade. Algum tempo depois, inicia-se processo caracterizado por linfoadenomegalia e hepatoesplenomegalia, contudo com evidências laboratoriais de imunodeficiência humoral e celular. Os níveis de IgM são normais, todavia a IgG é pouco reduzida, e a IgA praticamente ausente. O número de células T CD3+ é relativamente reduzido com depleção maior das células CD4+ e repertório clonal extremamente reduzido. A resposta linfoproliferativa é reduzida a mitógenos como a PHA e anti-CD3, sem resposta à adição de doses elevadas de IL-2 exógena. À investigação imunológica mais profunda evidenciou-se ausência de expressão de CD1 nos timócitos. A ausência de expressão desta molécula no timo demonstra seu importante papel na diferenciação da fronteira corticomedular. Além disso, a expressão de CD1 em timócitos induz diminuição dos níveis de bcl-2, molécula envolvida na proteção contra a apoptose nessas células. Dessa forma, há manutenção de células auto-reativas na periferia, decorrente de distúrbios na seleção negativa dessas células. Além disso, a melhora dos processos inflamatórios após tratamento com glicocorticóides e ciclosporina-A apóia a hipótese da contribuição dos infiltrados celulares no dano tissular.

O tratamento desses pacientes também depende do transplante de medula óssea, que corrige todas as manifestações clínicas e laboratoriais da doença.

SÍNDROME DE HIPER IGM LIGADA AO SEXO (HIMX)

A imunodeficiência com hiper IgM é uma doença congênita rara caracterizada por infecções recorrentes e níveis extremamente reduzidos de IgG, IgA e IgE, com IgM normal ou elevada. São descritas variantes ligadas ao sexo (HIMX), autossômica recessiva e possivelmente autossômica dominante. Devido ao fato dos linfócitos B desses pacientes expressarem so-

mente IgM e/ou IgD na superfície, suspeitou-se inicialmente de defeito primário nos linfócitos B. Entretanto, a observação de que esses pacientes, mormente os com a forma ligada ao sexo, são suscetíveis a infecções oportunistas sugeriu que existisse defeito no nível de linfócitos T. A hipótese de defeito nos linfócitos T encontrou suporte em experimentos demonstrando que os linfócitos B desses pacientes podem secretar imunoglobulinas de vários isótipos quando estimulado por PWM e anticorpos dirigidos à proteína de superfície CD40. O ligante natural de CD40 (CD40L ou CD154) é uma molécula expressa de modo transitório em células T ativadas, principalmente nas CD4+. O gene de CD154 encontra-se no cromossomo X (Xq26-27). A expressão de CD154 é regulada durante o desenvolvimento. Assim, neonatos apresentam expressão reduzida, aumentando dentro de um mês e atingindo um platô por volta da adolescência.

As manifestações clínicas da síndrome de hiper IgM usualmente se iniciam por volta do fim do primeiro ano até o segundo ano de vida. A maioria dos casos ocorre em meninos, o que decorre da herança ligada ao X, muito mais freqüente, e que será enfocada neste capítulo. As manifestações mais comuns são infecções bacterianas recorrentes do trato respiratório superior e inferior, contudo existe uma suscetibilidade a infecções por *Pneumocystis carinii*. Outros processos infecciosos desencadeados por vírus, fungos e micobactérias (inclusive BCG) podem ocorrer. Diarréias, que podem ser agudas ou cronificar-se, são manifestações comuns da doença. As infecções por *Cryptosporidium* são freqüentes, dando origem a diarréias aquosas crônicas e possivelmente contribuindo para a alta freqüência de colangite esclerosante nesses pacientes, complicação grave e usualmente fatal. Neutropenias são comuns nesses pacientes, apresentando como complicação úlceras orais. Os pacientes portadores de HIMX apresentam risco de desenvolvimento de neoplasias, principalmente linfomas. Todavia a suscetibilidade a tumores do fígado e trato biliar é uma característica única desses pacientes. Manifestações auto-imunes como citopenias, artrite ou endocrinopatias podem ocorrer, mas são mais freqüentes nas variantes autossômicas.

Os achados laboratoriais incluem baixos níveis de IgG, IgA e IgE, com níveis normais ou elevados de IgM. Os níveis de IgM aparentemente estão relacionados com infecções crônicas ou com o retardo no início de reposição de gamaglobulina endovenosa. A resposta anticórpica a antígenos T independentes é normal para a classe IgM, contudo as respostas anamnésticas são reduzidas, assim como a maturação da resposta anticórpica, com baixa produção de anticorpos de alta afinidade. O número de linfócitos B e T, assim como das diversas subpopulações de T é normal. A resposta proliferativa a mitógenos é normal, porém a antígenos é usualmente reduzida. O diagnóstico pré-natal e a detecção de carreadores podem ser realizadas somente na HIMX.

O prognóstico geral da HIMX parece ser pior que para as outras formas de hipogamaglobulinemia, principalmente devido ao risco de neoplasias e das infecções por *P. carinii*. O tratamento depende de vários fatores, sendo a reposição de IGIV o mais importante. Devido ao risco de infecções oportunistas, profilaxia de PCP com cotrimoxazol pode ser necessária. As neutropenias graves podem se beneficiar do uso de G-CSF. Alguns casos foram submetidos a transplante de medula, com resultados favoráveis. Por outro lado, o rígido controle regulatório da expressão de CD154 faz com que a terapia gênica dificilmente seja vista com otimismo.

DEFICIÊNCIA DE PURINA NUCLEOSÍDEO FOSFORILASE (PNP)

A purina nucleosídeo fosforilase (PNP) é uma enzima chave na via de reutilização das purinas, junto com a adenosina deaminase (ADA), descrita anteriormente (Fig. 33.7). Deficiências dessas duas enzimas resultam em IDCG em humanos. Um dos achados mais interessantes dessas deficiências de ADA e PNP é sua seletividade sobre o sistema imune, a despeito dessas enzimas estarem faltando em todas as células do organismo. As deficiências enzimáticas podem causar distúrbios no organismo por dois principais efeitos: falta dos produtos da reação enzimática ou por acúmulo de metabólitos tóxicos. A PNP catalisa a fosforilação da inosina,

deoxiinosina, guanosina e deoxiguanosina para gerar guanina ou hipoxantina e ribose-1-fosfato ou 2-deoxirribose-1-fosfato. Essas vias de metabolismo das purinas são responsáveis pelo equilíbrio adequado entre a produção de purinas defosforiladas, desintoxicação por degradação subseqüente a ácido úrico e reutilização pelo metabolismo de volta no nível de nucleotídeo. A manutenção de concentrações baixas e equilibradas de deoxinucleosídeos trifosfato intracelulares é essencial para a fidelidade da síntese e reparo do DNA. Na deficiência de PNP ocorre acúmulo de dGTP que é responsável pela linfocitotoxicidade, pela inibição da síntese de dCTP pela ribonucleotídeo redutase e subseqüente inibição da síntese e reparo do DNA e indução de apoptose em nível mitocondrial.

A deficiência de PNP é uma doença rara, concorrendo com aproximadamente 4% entre os pacientes portadores de IDCGs. A tríade clássica nesses pacientes inclui infecções recorrentes, fenômenos auto-imunes e manifestações neurológicas diversas, usualmente motoras. As manifestações de IDCG ocorrem quando a atividade da PNP é igual ou menor que 1%, entretanto níveis de atividade até 5% levam à imunodeficiência, contudo com um curso menos grave e apresentação mais tardia. As alterações laboratoriais freqüentemente encontradas incluem anemia, linfopenia, diminuição da resposta linfoproliferativa a mitógenos e antígenos e ácido úrico diminuído em sangue e urina. O diagnóstico pré-natal da deficiência de PNP pode ser realizado através da medida de atividade enzimática em hemácias ou amniócitos, ou determinando o perfil de purinas no líquido amniótico.

A terapia genérica é idêntica à das outras IDCGs, porém o único tratamento que permite cura para os pacientes portadores de deficiência de PNP é o transplante de medula óssea de doadores histocompatíveis. Reposição enzimática com PNP-PEG pode ser útil, contudo não existem estudos devido à indisponibilidade comercial do produto. A terapia gênica foi proposta, estando em fase de experimentação em modelos animais. O prognóstico da deficiência de PNP é ruim, mesmo para os pacientes submetidos a transplante de medula óssea, devido ao fato das manifestações neurológicas não melhorarem com esse tipo de tratamento.

DEFICIÊNCIA DE MOLÉCULAS DO CPH DE CLASSE II

As moléculas do complexo principal de histocompatibilidade de classe II são heterodímeros codificados na região D do braço curto do cromossomo 6, apresentando diversos isótipos (HLA-DP, DQ e DR). Seu principal papel é o de apresentar antígenos exógenos aos linfócitos T CD4+, induzindo e mantendo a resposta imune. Devido a esse papel crucial na resposta, é de se esperar que a deficiência da expressão dessas moléculas leve a manifestações graves de imunodeficiência combinada, caracterizada por uma extrema suscetibilidade a infecções virais, bacterianas, fúngicas e por protozoários, principalmente no trato respiratório e gastrointestinal. Em decorrência dessas manifestações, malabsorção e déficits de crescimento vêm a seguir, geralmente levando à morte na infância precoce. A deficiência do CPH II tem modo de herança autossômico recessivo, e o defeito se encontra fora do CPH, em fatores regulatórios transativadores requeridos para a expressão de genes do CPH II. Encontraram-se defeitos em três desses genes, *MHC2TA*, *RFX5* e *RFXAP* em famílias de doentes. As manifestações clínicas iniciam-se precocemente, por volta dos quatro meses e meio de idade, com evolução inexorável para a morte entre os seis meses e os cinco anos de vida. As infecções são as manifestações mais freqüentes, por patógenos dos mais variados. Colite intensa e envolvimento hepático por *Cryptosporidium* são mais freqüentes que nas outras formas de IDCG. Manifestações neurológicas como poliomielite, meningoencefalites e meningite linfocítica crônica por enterovírus, herpes simples ou poliovírus vacinal foram observadas nesses pacientes. As manifestações hematológicas caracterizam-se por neutropenia e citopenias auto-imunes graves.

Os achados laboratoriais mais relevantes decorrem da ausência de apresentação de antígenos pelas moléculas do CPH, tanto no ramo humoral quanto no celular. A maioria dos pacientes é pan-hipogamaglobulinêmica. As respostas a imunizações são ausentes ou muito reduzidas,

contudo auto-anticorpos associados a doenças auto-imunes foram observados em vários pacientes. Os pacientes têm números normais de linfócitos T e B circulantes. Todavia, na maioria dos pacientes o número de células CD4+ é reduzido, com células CD8+ normais. Surpreendentemente as células CD4+ são fenotípica e funcionalmente normais. O repertório desses linfócitos é praticamente normal. A despeito da ausência completa de moléculas do CPH II ser a regra, alguns pacientes parecem ter um fenótipo mais "suave", com níveis residuais de expressão em vários tipos de células. Além da deficiência profunda de expressão das moléculas de CPH II, uma redução da expressão de moléculas do CPH de classe I foi observada em alguns pacientes.

Devido à gravidade da doença, o diagnóstico pré-natal é uma opção ética válida, podendo ser realizado em células trofoblásticas e biópsias de vilosidades coriônicas.

O tratamento deve dirigir-se às infecções e complicações, com antibioticoterapia, IgIV e nutrição parenteral. O tratamento de escolha é o transplante de medula óssea, sem o que a morte é inevitável. A taxa de cura desses pacientes é pior que para as outras imunodeficiências, principalmente devido ao longo período necessário para a recuperação da resposta imunológica celular.

DEFICIÊNCIA DE CD3

O reconhecimento antigênico nos linfócitos T maduros é dependente do complexo RCT/CD3. Esse complexo é composto de heterodímeros αβ ou γδ extremamente diversificados relacionados com o reconhecimento antigênico, associados de forma não co-valente ao complexo CD3 que é invariável e composto das moléculas CD3γ, δ e ε, e das cadeias ζ, relacionados à estrutura quaternária da molécula, sua expressão e transdução de sinais. Esse complexo molecular é fundamental para os timócitos durante a educação tímica e subseqüentemente na ativação dos linfócitos T maduros. Os genes CD3G, CD3D e CD3E são intimamente associados no braço longo do cromossomo 11 (11q23), enquanto CD3Z encontra-se no cromossomo 1. Devido ao papel fundamental do complexo RCT/CD3 para as células T, a deficiência dessas moléculas é surpreendente (Fig. 33.9).

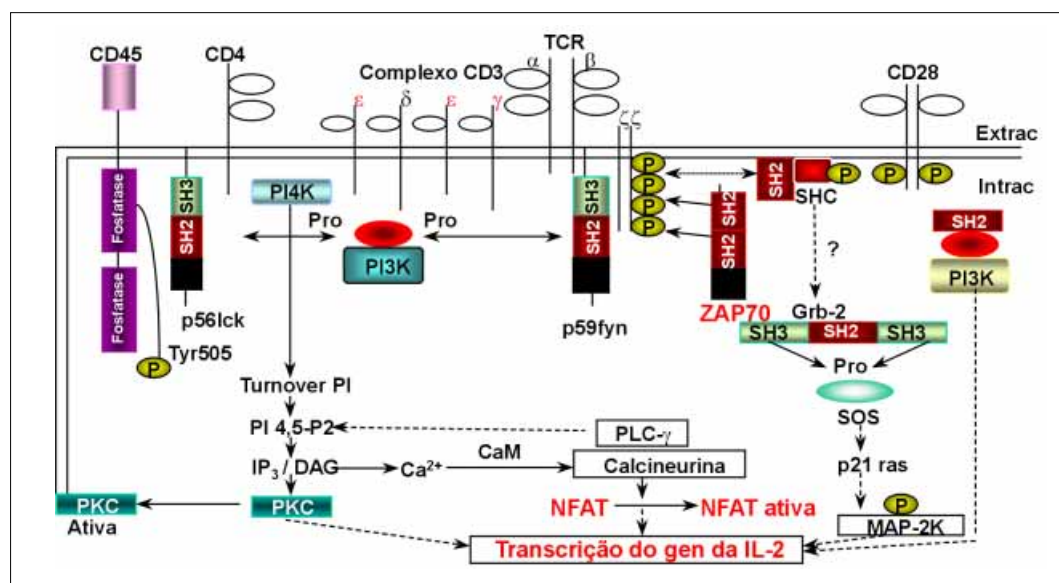



Fig. 33.9 — *Vias de transdução de sinais nas células T.*

A deficiência de CD3 é uma imunodeficiência muito rara, tendo sido descritos quatro casos (três mutações na cadeia γ e uma na cadeia ε) em três famílias. É possível que ela seja pouco diagnosticada devido a diversos fatores: muitos laboratórios não possuem citômetros de fluxo; a maioria dos pacientes com infecções de repetição não é avaliada quanto aos níveis de expressão de CD3 (não somente a porcentagem de células CD3+ ou relação CD4/CD8, que pode ser normal); os pacientes deficientes de CD3 podem ser saudáveis; diversas variantes de IDCG com defeitos de membrana e função T deficitária mas com números normais de células T e B foram descritas antes da disponibilidade de anticorpos monoclonais anti-RCT ou anti-CD3.

A idade de início, na vigência de sintomas, é precoce (antes dos três anos de idade) para as duas variantes. No entanto, três dos pacientes descritos encontram-se atualmente com poucas manifestações de imunodeficiência.

O diagnóstico da deficiência de CD3 é bastante difícil, visto que é necessária análise da intensidade de fluorescência com uma gama de diferentes anticorpos monoclonais, seguida de análise por imunoprecipitação e técnicas de biologia molecular. A detecção de portadores somente é possível por meio de análise das mutações.

Devido ao reduzido número de casos, não se conhece prognóstico nem mesmo as melhores opções terapêuticas. Para os pacientes que apresentem manifestações de imunodeficiência, antibióticos e IgIV foram utilizados, aparentemente com sucesso. Transplantes de medula óssea podem ser uma opção válida, todavia não foram ainda testados.

DEFICIÊNCIA DE ZAP-70

A proteína ZAP-70 é membro de uma família de tirosinas-quinases envolvida na transdução de sinal a partir dos receptores para antígenos expressos na membrana citoplasmática dos linfócitos T (e também das células NK). Sua expressão ocorre desde fases extremamente precoces da diferenciação dos linfócitos T, de forma constitutiva. O gene é codificado em 2q12. Embora tenha um papel primordial na ativação dos linfócitos T, a ativação de ZAP-70 ocorre secundariamente à ativação das tirosina-quinase da família src, como a p56-*lck*, que fosforila a cadeia δ de CD3 e, em parte, a própria ZAP-70. Na estimulação do RCT, ocorre rápida mobilização de ZAP-70 do citoplasma para a membrana, ligando-se à cadeia δ de CD3. Nesse momento ocorre a fosforilação em resíduos de tirosina que induzem sua atividade de quinase. Várias proteínas transdutoras de sinal se associam, concorrendo para a ativação das vias de ras/MAPK/Ca^{2+}/calcineurina, fundamentais para a ativação dos linfócitos T, síntese de citocinas e interações com o citoesqueleto e dependentes das proteínas Vav/SLP-76/nck, que se associam e facilitam a polimerização da actina (Fig. 33.9).

Todas essas funções fazem com que a deficiência dessa proteína leve a um estado de disfunção importante dos linfócitos T, com conseqüente suscetibilidade a infecções de repetição por vírus, bactérias e fungos, já no primeiro ano de vida, de modo similar às outras IDCGs. Um aspecto diferencial em relação às outras IDCGs é a presença de linfonodos palpáveis, com número reduzido de linfócitos e sem delimitação corticomedular. Os raros folículos linfóides primários não apresentam centros germinativos ou zonas de manto. A região paracortical apresenta histiócitos, plasmócitos e raros pequenos linfócitos. Estudos imunocitoquímicos demonstram a presença de linfócitos B nos folículos primários, contudo a maioria dos linfócitos expressa CD2, CD3 e CD4 mas não CD8. A outra diferença é a presença de timo de tamanho normal e números normais de células CD3+ e CD4+.

A característica imunológica mais marcante da deficiência de ZAP-70 é a ausência ou redução significativa do número de células CD8+ no sangue e tecidos linfóides periféricos, conquanto o número de células CD4+, B e NK é normal. É importante notar que o número de células CD8+ é mais baixo em idades mais reduzidas, tendendo a aumentar com a idade. Em pacientes acima de um ano de idade o número de células CD8+ pode atingir 10% do total de

linfócitos. A linfopenia CD8+, embora típica da deficiência de ZAP-70, ocorre também na deficiência de moléculas de classe I do CPH. A imunidade humoral nesses pacientes encontra-se preservada, com níveis normais ou discretamente elevados e capacidade de produção de anticorpos específicos dirigidos a iso-hemaglutininas, tétano e pólio. Os linfócitos T desses pacientes apresentam déficit na produção de IL-2 quando estimulados pelo RCT. A adição de IL-2 às culturas celulares restaura parcialmente a capacidade proliferativa dessas células.

A detecção de portadores é possível apenas por técnicas de biologia molecular. Entretanto, devido à raridade da síndrome e evidência em famílias consangüíneas, tais técnicas são úteis para uma pequena quantidade de indivíduos.

O tratamento é dependente de terapias de suporte, de modo similar às outras IDCGs, mas a cura somente pode ser obtida através do transplante de medula óssea. Todos os pacientes diagnosticados relatados na literatura foram transplantados, ocorrendo a morte de apenas um. Transplantes histocompatíveis ou parcialmente idênticos foram realizados, com bons resultados.

DEFICIÊNCIA DE TAP-2

As moléculas do CPH de classe I são compostas de uma cadeia pesada polimórfica codificada pelos genes HLA-A, B e C, associados à β2-microglobulina (β2m). Durante sua montagem no lúmen do reticuloendoplasmático, as cadeias interagem com moléculas transportadoras como a calnexina e a calreticulina, após o que os complexos são carregados com peptídeos derivados da degradação de proteínas intracelulares. Esses peptídeos são transportados do citosol para o lúmen do reticuloendoplasmático por um transportador de peptídeos (TAP, ou transportador associado com processamento de antígenos), uma proteína composta de duas subunidades, TAP1 e TAP2. O carregamento de peptídeos pode ser favorecido pela interação entre a subunidade 1 da TAP e um complexo composto de cadeias pesadas de classe I, β2m e calreticulina. Esta interação parece ser controlada pela tapasina (glicoproteína associada à TAP). Na deficiência de TAP as moléculas de CPH de classe I permanecem bloqueadas entre o reticuloendoplasmático e o compartimento *cis*-Golgi, local em que as cadeias pesadas do CPH I se tornam resistentes à endopeptidase H. Assim, essas moléculas não atingem o *trans*-Golgi onde a sialificação das cadeias pesadas ocorre. Assim, a maioria das moléculas de HLA classe I permanece sem peptídeos antigênicos e instável a 37ºC, conseqüentemente com baixa expressão na membrana. Por outro lado, a expressão de moléculas de classe I não clássicas como o CD1 é normal. É importante ressaltar que há depleção exclusivamente sobre as células CD8+αβ, com números normais de células CD8+γδ. O repertório idiotípico dos linfócitos CD8+ é oligoclonal. As células NK também são aparentemente normais, assim como a resposta humoral, como pode ser inferida pelos títulos de anticorpos contra patógenos virais comuns. Esses dados sugerem que a resposta imune celular é eficaz contra alguns vírus, através do reconhecimento de antígenos por vias independentes de TAP. O diagnóstico das deficiências de expressão de moléculas de classe I pode ser facilmente realizado por citometria de fluxo, porém se decorre de deficiência de TAP depende de técnicas de imunoprecipitação seguidas de focalização isoelétrica. Esse tipo de teste informa sobre o grau de sialificação das cadeias pesadas de CPH I e da associação à β2m.

A principal manifestação clínica é o desenvolvimento de doença inflamatória pulmonar crônica ao final da infância, decorrentes das infecções que se restringem ao trato respiratório superior e inferior. Polipose nasal é outra manifestação freqüente. Devido ao fato de as complicações respiratórias serem diretamente dependentes da carga bacteriana, a terapia deve ser dirigida para diminuir a colonização do trato respiratório, com fisioterapia respiratória e antibioticoterapia quando necessária. Imunização para patógenos comuns pode ser de utilidade. Não existe terapia específica para essa doença.

DEFICIÊNCIA DA CADEIA ALFA DO RECEPTOR DE IL-7 (IL-7 Rα)

A IL-7 é uma citocina produzida por células do estroma da medula óssea. Seu papel principal é potencializar a proliferação, sobrevida e diferenciação de timócitos, apresentando também alguma atividade na proliferação de células T maduras. É importante ressaltar que diferentemente dos camundongos, os linfócitos B humanos desenvolvem-se normalmente na ausência de IL-7. A IL-7 humana é codificada no cromossomo 8 e tem 152 aminoácidos. Seu receptor contém uma cadeia alfa (IL-7Ra) e uma cadeia gama comum (γc). Após ligação ao receptor, a IL-7 induz a ativação de várias vias diferentes de sinalização, incluindo a via de Jak/STAT, as tirosina-quinases da família Src $p56^{lck}$ e $p59^{fyn}$ e a fosfatidilinositol-3 quinase. O conjunto de genes ativados pela IL-7 não é totalmente conhecido, mas sabe-se que inclui genes envolvidos na proliferação e sobrevida de linfócitos, como o BCL-2. Essas características funcionais da IL-7 indicaram que na deficiência da citocina ou de seu receptor deveria haver deficiência isolada de células T, com números normais ou elevados de células B e NK. A deficiência do receptor de IL-7 foi encontrada em pacientes com IDCG autossômica recessiva.

O quadro clínico desses pacientes é similar aos descritos anteriormente, decorrentes da disfunção dos linfócitos T. O prognóstico é bastante ruim, a menos que esses pacientes sejam submetidos a transplante de medula óssea, que se mostrou curativo. É importante ressaltar que na outra possibilidade, de deficiência de produção de IL-7, o transplante de medula óssea não obteria sucesso devido ao fato dessa citocina ser secretada por células do estroma da medula; é concebível que pacientes deficientes de IL-7 não tenham um ambiente adequado no estroma para permitir expansão suficiente das células T do doador, levando a uma falência de enxertia.

PROGNÓSTICO E TRATAMENTO

O prognóstico das imunodeficiências combinadas graves é muito ruim, sendo letal nos primeiros anos de vida em decorrência das complicações infecciosas. Devido ao fato das síndromes caracterizadas por imunodeficiência apresentarem algumas características comuns e algumas bastante específicas, a terapia também deve direcionar-se dessa forma, como pode-se ver na Tabela 33.6. Embora tratamentos baseados em isolamento físico do paciente em um ambiente estéril possam prolongar a sobrevida desses pacientes ("menino da bolha"), somente o transplante de medula óssea é curativo.

Especial cuidado deve ser tomado com relação à administração de hemoderivados a imunodeficientes celulares. Todo sangue deve ser irradiado para prevenir reação enxerto *versus* hospedeiro. Os hemoderivados administrados a pacientes imunodeficientes devem também ser negativos para CMV. É importante ressaltar que agentes virais podem levar a doenças graves, crônicas e mesmo fatais.

Antibióticos de amplo espectro podem ser úteis para pacientes que apresentem infecções bacterianas crônicas ou recorrentes. Pacientes acima de cinco anos de idade com imunodeficiência grave (CD4 < 200 células/µl) devem receber sulfametoxazol-trimetoprim como profilaxia para *P. carinii*. Antifúngicos podem ser necessários no combate à candidíase disseminada. Devido à importância das células T na resposta imune humoral, a resposta anticórpica deve ser avaliada; se significativamente deficiente, terapia com imunoglobulina intravenosa (IgIV) deve ser instituída. Imunoglobulina hiperimune para VZV deve ser administrada após exposição à varicela, e amantadina ou ramatidina, após exposição à gripe (influenza). Agentes imunomoduladores como os hormônios tímicos, levamisol, isoprinosina e fator de transferência não são indicados, visto não haver evidências claras de benefício para os pacientes.

No caso específico da deficiência de adenosina deaminase (ADA) existe a possibilidade de tratamento com ADA-PEG que, a despeito do custo elevado (acima de US$100.000,00 ao ano), provê bons resultados, com restauração da resposta anticórpica permitindo inclusive a suspensão da reposição de IgIV e recuperação da resposta imune celular. Esse tipo de trata-

Tabela 33.6 Tratamento dos Pacientes Imunodeficientes
1. *O tratamento genérico dos pacientes compreende alguns cuidados gerais, como por exemplo:* • Educação sobre a doença ao paciente e familiares • Drenagem das secreções (fisioterapia respiratória) • Dietas sem alimentos crus • Não aplicar vacinas de patógenos vivos (BCG, Sabin, MMR etc.) • Não infundir hemoderivados, a menos que previamente irradiados e livres de vírus (p. ex.: CMV) • Evitar aglomerações de pessoas • Tratamento precoce e agressivo das infecções e infestações, sempre com isolamento prévio dos patógenos
2. *O tratamento específico deve ser realizado somente para pacientes com diagnóstico bem estabelecido, de modo a evitar efeitos adversos potencialmente graves de alguns dos procedimentos indicados:* • Reposição de gamaglobulinas: deve ser aplicada por via endovenosa a todos os pacientes com déficit na função anticórpica do isótipo IgG. Este tipo de tratamento é bastante seguro atualmente, previne diversos tipos de infecção, suas complicações e seqüelas • Antibioticoterapia profilática: deve ser reservada aos pacientes portadores de defeitos de fagocitose que tenham infecções muito freqüentes e graves • Imunomoduladores: atualmente as substâncias assim denominadas são citocinas como o interferon-gama, útil para pacientes portadores de doença granulomatosa crônica; a interleucina-2 conjugada ao polietilenoglicol, utilizada em alguns pacientes com imunodeficiência comum variável, e o G-CSF (fator estimulador de colônias de granulócitos) aos portadores de neutropenias congênitas. • Transplante de medula óssea: atualmente constitui-se no único tratamento para a maioria das imunodeficiências combinadas graves, e grandes progressos têm ocorrido, permitindo o transplante de células primordiais hematopoiéticas *(stem-cells)*, garantindo a integridade do sistema imune reconstituído • Terapia gênica somática: Constitui-se no futuro tratamento da maioria das imunodeficiências primárias mais graves, e atualmente já existem pacientes portadores de deficiência da cadeia gama comum de citocinas, de adenosina deaminase e doença granulomatosa crônica ligada ao X submetidos a esse tipo de tratamento, com resultados preliminares promissores

mento é especialmente importante para os pacientes que não tenham doador de medula óssea histocompatível ou que estejam muito graves para poder ser submetidos a um transplante de medula óssea.

Raríssimos casos de pacientes portadores de SCID apresentam déficit de secreção de IL-2 com receptores normais. Nesses casos, a terapia com IL-2 recombinante pode ser benéfica.

Transplantes de medula óssea histocompatíveis provêm excelentes resultados, contudo dependem de um doador geneticamente idêntico, existente em aproximadamente 20% dos casos. Os pacientes usualmente apresentam rápida reconstituição imunológica do compartimento de linfócitos T, contudo somente 50% dos casos apresentam enxertia dos linfócitos B do doador, necessitando dessa forma de reposição prolongada com IgIV. Atualmente vários grupos têm realizado transplantes intra-útero de medula óssea, com resultados aparentemente favoráveis em relação aos pós-natais. Na falta de doadores HLA-idênticos, pode-se realizar transplantes haploidênticos (do pai ou da mãe) depletados de linfócitos T. A taxa de sucesso desses transplantes é menor que para os histocompatíveis, sendo ainda associados a complicações como a doença enxerto *versus* hospedeiro (GVHD), menor chance de enxertia dos linfócitos B e risco de desenvolvimento de linfoproliferação de linfócitos B.

Um novo enfoque para o tratamento das IDCGs é a terapia gênica, visto serem doenças muito graves, usualmente monogênicas e com os genes defeituosos conhecidos e clonados, permitindo sua expressão em vetores retrovirais que, infectando células progenitoras da medula óssea *ex vivo,* podem corrigir o defeito curando a doença após reinfusão das células transfectadas. O primeiro exemplo bem-sucedido desse tipo de enfoque foi descrito pelo grupo do Dr.

Alain Fischer para a IDCG ligada ao X. Outras doenças estão sendo estudadas (p. ex.: deficiência de ADA, doença granulomatosa crônica por deficiência da gp91-phox), com resultados promissores (vide Capítulo 40).

BIBLIOGRAFIA

1. Buckley R, Schiff RI, Schiff SE. Human severe combined immunodeficiency (SCID): genetic, phenotypic and functional diversity in 108 infants. J Pediatr, 130:378-387, 1997.
2. Candotti F, Villa A, Notarangelo LD. Severe combined immunodeficiency due to defects of JAK3 tyrosine kinase. In: Ochs HD, Edvard Smith CI, Puck JM. Primary Immunodeficiency Diseases: a molecular and genetic approach. Oxford University Press, New York, pp. 111-120, 1999.
3. Cavazzana-Calvo M, Hacein-Bey S, Saint Basile G, Gross F, Yvon E, Nusbaum P, Selz F, Hue C, Certain S, Casanova J-L, Bousso P, Le Deist F, Fischer A. Gene therapy of human severe combined immunodeficiency (SCID)-X1 disease. Science, 288:669-672, 2000.
4. Cohen A, Grunebaum E, Arpaia E, Roifman CM. Immunodeficiency caused by purine nucleoside phosphorylase deficiency. In: Roifman CM. Primary T-Cell Immunodeficiencies — Immunology and Allergy Clinics of North America, W. B. Saunders, Philadelphia, PA, pp. 143-160, 2000.
5. Crystal RG. Transfer of genes to humans: Early lessons and obstacles to success. Science, 270:404-410, 1995.
6. de la Salle H, Donat L, Zimmer J, Plebani A, Hanau D, Bonneville M, Tongio M-M. HLA-class I deficiencies. In: Ochs HD, Edvard Smith CI, Puck JM. Primary immunodeficiency diseases: a molecular and genetic approach. Oxford University Press, New York, pp. 181-188, 1999.
7. DiSanto JP. Severe combined immunodeficiency caused by defects in common cytokine receptor ?c signaling pathways. In: Roifman CM. Primary T-Cell Immunodeficiencies — Immunology and Allergy Clinics of North America, W. B. Saunders, Philadelphia, PA, pp. 19-38, 2000.
8. Elder ME, Weiss A. SCID resulting from mutations in the gene encoding the protein tyrosine kinase ZAP-70. In: Ochs HD, Edvard Smith CI, Puck JM. Primary immunodeficiency diseases: a molecular and genetic approach. Oxford University Press, New York, pp. 146-154, 1999.
9. Fischer A. T-lymphocyte immunodeficiencies: Novel phenotypes. In: Roifman CM. Primary T-Cell immunodeficiencies — immunology and allergy clinics of North America, W. B. Saunders, Philadelphia, PA, pp. 113-128, 2000.
10. Friedrich W. Bone marrow tranplantation in immunodeficiency diseases. Ann Med, 28:115-119, 1996.
11. Grumach AS, Duarte AJS, Bellinati-Pires R, Pastorino AC, Jacob CMA, Diogo CL, Condino-Neto A, Kirschfink M, Carneiro-Sampaio MMS. Brazilian report on primary immunodeficiencies in childrer: 166 cases studed over a follow up time of 15 years. J Clin Immunol, 17(4):340-345, 1997.
12. Hershfield MS. PEG-ADA replacement therapy for adenosine deaminase deficiency: An update after 8.5 years. Clin Immunol Immunopathol, 76:S228-S232, 1995.
13. Hershfield MS. Immunodeficiency caused by adenosine deaminase deficiency. In: Roifman CM. Primary T-Cell Immunodeficiencies — Immunology and Allergy Clinics of North America, W. B. Saunders, Philadelphia, PA, pp. 161-176, 2000.
14. Hirschhorn R. Immunodeficiency disease due to deficiency of adenosine deaminase. In: Ochs HD, Edvard Smith CI, Puck JM. Primary immunodeficiency diseases: a molecular and genetic approach. Oxford University Press, New York, pp. 121-139, 1999.
15. Hong R, Clement LT, Gatti RA, Kirkpatrick CH. Disorders of the T-Cell system. In: Stiehm ER. Immunologic disorders in infants and children. 4th Edition, W. B. Saunders, Philadelphia, PA, pp. 339-408, 1996.
16. Kafri T, van Praag H, Gage FH, Verma IM. Lentiviral vectors: regulated gene expression. Molecular therapy, 1:516-521, 2000.
17. Kohn DB. Gene therapy for hematopoietic and immune disorders. Bone marrow transplantation; 18(Suppl. 3):S55-S58, 1996.
18. Kohn DB, Weinberg KI, Parkman R. Gene therapy for T-cell immunodeficiencies. In: Roifman CM. Primary T-Cell Immunodeficiencies — Immunology and Allergy Clinics of North America, W. B. Saunders, Philadelphia, PA, pp. 221-236, 2000.
19. Moraes-Vasconcelos D, Spalter SH, Duarte AJD. Imunodeficiências primárias celulares e combinadas. In: Carneiro-Sampaio MMS, Grumach AS. Alergia e imunologia em pediatria. Sarvier, São Paulo, SP, pp. 141-156, 1992.

20. Notarangelo LD, Candotti F. JAK-3 deficient severe combined immunodeficiency. Immunology Allergy Clin N Am, pp. 97-112, 2000.
21. Osborne WRA, Ochs HD. Immunodeficiency disease due to deficiency of purine nucleoside phosphorylase. In: Ochs HD, Edvard Smith CI, Puck JM. Primary immunodeficiency diseases: a molecular and genetic approach. Oxford University Press, New York, pp. 140-145, 1999.
22. Puck JM. X-linked severe combined immunodeficiency. In: Ochs HD, Edvard Smith CI, Puck JM. Primary immunodeficiency diseases: a molecular and genetic approach. Oxford University Press, New York, pp. 99-110, 1999.
23. Puel A, Leonard WJ. Interleukin-7 receptor β chain-dependent signaling is required for T-cell development: Basis for the T-B+NK+ severe combined immunodeficiencies in humans. In: Roifman CM. Primary T-Cell immunodeficiencies. Immunology and Allergy Clinics of North America, W. B. Saunders, Philadelphia, PA, 2000.
24. Ramesh N, Geha RS, Notarangelo LD. CD50 ligand and the hyper-IgM syndrome. In: Ochs HD, Edvard Smith CI, Puck JM. Primary immunodeficiency diseases: a molecular and genetic approach. Oxford University Press, New York, pp. 233-249, 1999.
25. Regueiro JR, Pacheco A, Alvarez-Zapata D, Corell A, Sun J-Y, Millán R, Arnaiz-Villena A. CD3 deficiencies. In: Ochs HD, Edvard Smith CI, Puck JM. Primary immunodeficiency diseases: a molecular and genetic approach. Oxford University Press, New York, pp. 189-197, 1999.
26. Reith W, Steimle V, Lisowska-Grospierre B, Fischer A, Mach B. Molecular basis of major histocompatibility complex class II deficiency. In: Ochs HD, Edvard Smith CI, Puck JM. Primary immunodeficiency diseases: a molecular and genetic approach. Oxford University Press, New York, pp. 167-180, 1999.
27. Report of an IUIS Scientific Group: Primary Immunodeficiency Diseases. Clin Exp Immunol, 118 (Suppl. 1): pp. 1-28, 1999.
28. Roifman CM, Dadi HK. Human interleukin-2 receptor-α deficiency. In: Roifman CM. Primary T-cell immunodeficiencies. Immunology and Allergy Clinics of North America, W. B. Saunders, Philadelphia, PA, pp. 39-50, 2000.
29. Schwarz K, Notarangelo LD, Spanodopoulou E, Vezzoni P, Villa A. Recombination defects. In: Ochs HD, Edvard Smith CI, Puck JM. Primary immunodeficiency diseases: a molecular and genetic approach. Oxford University Press, New York, pp. 155-166, 1999.
30. Schwarz K, Villa A. RAG mutations in severe combined immunodeficiency and Omenn's syndrome. In: Roifman CM. Primary T-Cell immunodeficiencies — Immunology and Allergy Clinics of North America, W. B. Saunders, Philadelphia, PA, pp. 129-142, 2000.
31. Sharfe N, Arpaia E, Roifman CM. CD8 lymphocytopenia caused by ZAP-70 deficiency. In: Roifman CM. Primary T-Cell immunodeficiencies. Immunology and Allergy Clinics of North America, W. B. Saunders, Philadelphia, PA, 2000.
32. Small T. Hematopoietic stem cell transplantation for severe combined immunodeficiency disease. In: Roifman CM. Primary T-Cell immunodeficiencies — Immunology and Allergy Clinics of North America, W.B. Saunders, Philadelphia, PA, pp. 207-220, 2000.
33. Stiehm ER, Ammann AJ. Combined antibody (B-cell) and cellular (T-Cell) immunodeficiency disorders. In: Stites DP, Terr AI, Parslow TG. Medical immunology (9th Edition). Appleton & Lange, Stamford, CT, pp. 352-363, 1997.
34. Verma IM. Gene therapy: Beyond 2000. Molecular therapy 1:493, 2000.
35. Zanjani ED, French Anderson W. Prospects for in utero human gene therapy. Science, 285:2084-2088, 1999.
36. Zapata DA, Pacheco-Castro A, Torres PS, Millán R, Regueiro JR. CD3 immunodeficiencies. In: Roifman C M. Primary T-cell immunodeficiencies. Immunology and Allergy Clinics of North America, W. B. Saunders, Philadelphia, PA, 2000.

Outras Síndromes de Imunodeficiências Bem Definidas

Antonio Zuliani

INTRODUÇÃO

Este grupo de doenças, classificadas anteriormente em outras síndromes com imunodeficiência, compreende doenças em que a imunodeficiência é um componente importante, mas não exclusivo, tendo muito delas o padrão de herança conhecido. Pertencem a este grupo as síndromes de Wiskott-Aldrich, ataxia-telangiectasia, Nijmegen, DiGeorge, Chédiak-Higashi, Griscelli e Duncan ou Purtillo (Tabela 34.1).

Tabela 34.1 **Síndromes de Imunodeficiências Bem Definidas**
Síndrome de Wiskott Aldrich
Ataxia-telangiectasia (ver Capítulo 38)
Síndrome de Nijmegen
Anomalia de Di George
Imunodeficiência com albinismo (ver Capítulo 36) • Síndrome de Chédiak-Higashi • Síndrome de Griscelli
Síndrome linfoproliferativa ligada ao X (doença de Duncan ou síndrome de Purtilo)

SÍNDROME DE WISKOTT ALDRICH

É uma imunodeficiência cuja herança é ligada ao cromossomo X, manifestando-se precocemente por lesões eczematosas da pele, infecções recorrentes e trombocitopenia.

O aparecimento de sangramentos e petéquias precede o surgimento da dermatite atópica. Os processos infecciosos manifestam-se, também, nos primeiros seis meses de vida e, em pacientes mais jovens, podem ser vistas infecções causadas por pneumococos e outras bactérias encapsuladas, resultando em quadros como otite média, pneumonia, meningite ou septicemia. Processos graves decorrentes da infecção pelo *P. carinii*, citomegalovírus e o vírus da varíola, têm sido descritos e são resistentes ao tratamento específico. Quando os pacientes sobrevivem

até a vida adulta, os processos malignos linforreticulares constituem importante causa de óbito. Citopenias auto-imunes e vasculites também foram observadas.

Do ponto de vista imunológico, estes pacientes podem apresentar imunoglobulinas séricas normais, a princípio, mas ocorre um declínio progressivo, inicialmente, em relação à IgM. A produção de anticorpos está diminuída, principalmente, em relação aos polissacarídeos. Os níveis de IgA e IgE podem estar elevados. Observa-se porcentagem diminuída de CD3, CD4, CD8, bem como a proliferação de linfócitos frente a estímulos mitogênicos. A morfologia das plaquetas mostra tamanho menor com alterações em glicoproteínas da superfície, também vista em leucócitos, resultando na disfunção celular.

Sabe-se que o gene anormal responsável por esta imunodeficiência foi isolado em 1994, por Derry & Cols e mapeado no cromossomo Xp11.23. O defeito molecular ocorre nas moléculas sinalizadoras intracelulares, com deficiência da prolina.

O diagnóstico pré-natal pode ser feito, detectando-se o gene defeituoso nas vilosidades coriais ou através de amniocentese, desde que a mutação seja previamente conhecida.

Em relação ao tratamento, infunde-se sangue nos episódios de sangramento, tendo-se o cuidado que este seja irradiado previamente, a fim de se evitar as reações do tipo enxerto *versus* hospedeiro. Para as infecções recorrentes, além dos antibióticos, pode ser indicado o uso de imunoglobulinas intravenosas (IGIV) desde que o paciente apresente, também, comprometimento da função de anticorpos.

O tratamento definitivo é feito através do transplante de medula óssea, ou de células-tronco do sangue do cordão umbilical, sendo este último, mais promissor por ser rapidamente disponível, permitindo o transplante sem uma total compatibilidade e menor incidência de reação enxerto *versus* hospedeiro.

SÍNDROME DE NIJMEGEN

É uma doença autossômica recessiva cujos achados imunológicos, citogenéticos e a sensibilidade à radiação são semelhantes aos encontrados na ataxia-telangiectasia. Os pacientes portadores desta síndrome possuem pequena estatura, *fácies de pássaro*, microcefalia, infecções respiratórias de repetição. O desenvolvimento neuropsíquico nestes pacientes pode variar de normal a moderado retardamento.

À avaliação laboratorial, os níveis de alfafetoproteína estão normais, os níveis de IgG, IgA e IgM diminuídos, assim como a função das células T está comprometida. O defeito imunológico parece ser mais grave do que o encontrado na ataxia-telangiectasia.

A gravidade desta síndrome é maior em pacientes com história de infecções respiratórias recorrentes, principalmente, naqueles que expressam reestruturação do cromossomo 7 e 14; nestes casos, a propensão para o desenvolvimento de tumores malignos é muito alta.

Estudos efetuados em mais de 40 pacientes originados de 30 famílias do Leste Europeu, indicam que os portadores desta síndrome são geneticamente distintos dos possuidores da síndrome da ataxia-telangiectasia, sendo o gene anormal nesta condição mapeado no cromossomo 8q21.

SÍNDROME DE DI GEORGE

Esta síndrome decorre de um defeito embrionário das terceira e quarta bolsas faríngeas que dão origem ao timo, paratireóides, parte do arco aórtico situado à direita (6ª a 8ª semana de vida fetal), sendo também encontradas outras alterações como atresia esofágica, úvula bífida, cardiopatia congênita (comunicações interventriculares), freio do lábio superior, hiperte-

lorismo, inclinação antimongolóide dos olhos, hipoplasia mandibular e orelhas chanfradas de implantação baixa. Clinicamente, o diagnóstico pode ser feito no período neonatal, já que a maioria dos casos apresenta anormalidades da face, podendo manifestar-se inicialmente por tetania neonatal de difícil tratamento.

Ocorre em ambos os sexos e a ocorrência familiar é rara. Estas crianças quando não diagnosticadas pelos neonatologistas, podem ser identificadas pelos cardiologistas. Apesar de apresentarem defeitos da imunidade celular conseqüente à ausência ou hipofunção do timo, raramente, as infecções virais e fúngicas de repetição constituem a primeira manifestação da doença.

No que se refere ao diagnóstico diferencial, devem ser excluídas a síndrome alcoólica fetal e a Aids, com manifestações clínicas semelhantes.

Esta síndrome de microdeleção de 22q11.2 foi originalmente descrita como três síndromes diferentes e relativamente raras: síndrome de DiGeorge, síndrome velocardiofacial, também chamada de *Shprintzen* e a síndrome de anomalias conotruncais e da face. Recentemente, ficou demonstrado que as três síndromes são manifestações variáveis de uma síndrome única, muito comum, cuja freqüência é de 8/1.500 recém-nascidos. Wilson e cols. (1993) propuseram o nome de síndrome CATCH 22, com as seguintes alterações: anormalidades cardíaca e facial (CA), déficit de célula T (T), palato fendido (C) hipoplasia tímica e hipocalcemia (H) devida ao hipoparatireoidismo, resultante da deleção do 22q11.

Acredita-se que as microdeleções de 22q11.2 são muito comuns em pacientes pediátricos, com uma freqüência de 15-20%, principalmente, naqueles com cardiopatias congênitas conotruncais, isto é, malformações do trato de ejeção ventricular esquerdo e arco aórtico incluindo a tetralogia de Fallot e em 8% das crianças com palato fendido e em 38% das portadoras de insuficiência velofaringiana idiopática. As deleções de 22q11.2 são freqüentes em casos de retardo mental idiopático e podem ser vistas em 1-2% de todos os pacientes com esquizofrenia.

A síndrome CATCH-22, com herança autossômica dominante geralmente ocorre esporadicamente, como uma mutação nova nas famílias, já que indivíduos afetados raramente se reproduzem.

Os casos da síndrome CATCH-22 podem ser triados através do teste de amplificação da reação de polimerase (PCR) com três polimorfismos (D22S264, D22S941 e D22S944) na região crítica 22q11.2. Este teste pode ser realizado em sangue ou esfregaço bucal e detecta 95% dos casos da síndrome CATCH-22, cuja presença é sinalizada por perda de heterozigose nos três lócus. Casos com teste de triagem positivo necessitam confirmação diagnóstica através do estudo dos pais com os mesmos polimorfismos ou através da metodologia de hibridização *in situ* fluorescente. Casos em que a avaliação laboratorial, revela ausência de sombra tímica na radiografia do tórax, devem ser submetidos ao teste de triagem ora descrito (Fig. 34.1).

DOENÇA LINFOPROLIFERATIVA LIGADA AO X (DOENÇA DE DUNCAN OU SÍNDROME DE PURTILO)

A doença linfoproliferativa ligada ao X, também chamada de doença de Duncan, apresenta uma herança autossômica recessiva e caracteriza-se por uma resposta imune inadequada à infecção pelo vírus *Epstein-Barr* (EBV). Os indivíduos afetados aparentemente são pessoas sadias até apresentarem esta infecção. O gene defeituoso nesta doença está localizado em Xq26q27.

A idade média do início das manifestações clínicas da doença é antes dos cinco anos de idade, sendo a forma mais comum de apresentação (75%), a mononucleose grave, fatal em 80% dos casos, devido à extensa necrose hepática causada pela atividade policlonal das células T citotóxicas.

Muitos pacientes após infecção primária desenvolvem defeitos imunes celulares, envolvendo as células T, B e NK; apresentam linfomas ou IgA ou IgM elevados e deficiência variável de

Fig. 34.1 — *Paciente com CATCH22 (síndrome velocardiofacial) (cedido pelo Dr. Dewton de Moraes Vasconcelos).*

IgG e subgrupos de IgG, IgG1 e IgG3. Tem sido também relatada uma redução importante de anticorpos ao antígeno nuclear do vírus Epstein-Barr. Quanto à subpopulação de linfócitos T, há um aumento importante na porcentagem de células $TCD8^{+}$.

Quanto ao tratamento, o transplante de medula óssea pode ser curativo.

As síndromes de ataxia-telangiectasia e com albinismo serão descritas em outros capítulos (ver os Capítulos 38 e 36, respectivamente).

BIBLIOGRAFIA

1. Buckley R. Avanços no conhecimento e no tratamento das imunodeficiências primárias. Clin Pediatr Am Norte, (4), 697-721, 1994.
2. Buckley R. Primary immunodeficiency diseases. In: Paul WE. Fundamental immunology. Phyladelphia. New York — 4th Edition. Lippincott-Raven, pp. 1427-1453, 1998.
3. Conley MES, Stiehm ER. Immunodeficiency disorders, In: Stiehm ER. Immunologic disorders in infants e children. Phyladelphia, Pensylvania, Edition Saunders, pp. 201-252, 1996.
4. Pena SDJ. Molecular Cytogenetics II: PCR — based diagnosis of chromosomal deletions and microdeletion syndromes. Genetics Mol Biol, 21:453-460, 1998.
5. Rosen FS et al. Primary immunodeficiency diseases. Report of a WHO Scientific Group Clin Exp Immunol, 109, Supplement 1, 1-28, 1997.
6. Rosen FS, Cooper MD, Wedgwood RJ. The primary immunodeficiencies. N Engl J Medicine, (333), pp. 431-40, 1995.
7. Steel KP. A new era in the genetics of deafness. New Engl J Medicine, (339), pp. 1545-1547, 1996.
8. Zuliani A. Imunodeficiências primárias. In: Departamento de pediatria da FM. Botucatu — UNESP — Condutas em Pediatria — 2ª Ed. Rio de Janeiro, EPUB. pp. 746-764, 1999.

CAPÍTULO

Defeitos Predominantes de Células T

Antonio Zuliani

INTRODUÇÃO

Quatro décadas e meia após a descoberta da agamaglobulinemia por Odigen Bruton (1952), verificou-se uma ampliação notável do conhecimento das funções dos diversos componentes do sistema imunológico, havendo praticamente aumento exponencial das descrições de novas síndromes de imunodeficiências.

As poucas informações de caráter basicamente descritivo e com tratamento limitado e inadequado, sofreram hoje progresso notável, com velocidade surpreendente, graças ao conhecimento gerado pela biologia molecular. Várias doenças foram determinadas geneticamente e passaram a ser melhor compreendidas através do reconhecimento dos mecanismo de sinalização molecular entre e dentro das células do sistema imunológico, bem como pelo mapeamento das doenças dentro do genoma humano.

Com relação aos defeitos predominantes de células T, hoje, são considerados como doenças onde os defeitos primários do sistema imune e a sua patogênese e genética não estão ainda completamente compreendidas. Na literatura encontram-se poucos casos descritos e sua caracterização está sendo estabelecida (Tabela 33.1).

DEFICIÊNCIA PRIMÁRIA DE CÉLULAS CD4$^+$

Esta imunodeficiência tem sido observada em alguns pacientes que apresentam infecções por agentes oportunistas tais como *Criptococcus*, *Candida albicans* etc. e não são infectados pelo vírus da imunodeficiência humana. Estes pacientes quando investigados laboratorialmen-

Tabela 33.1 Deficiência Predominante de Células T
Deficiência primária de linfócitos TCD4$^+$
Deficiência de IL-2
Deficiência de múltiplas citocinas
Deficiência de transdução de sinal
Defeito do fluxo de cálcio

te apresentam sua imunidade celular bastante comprometida e os linfócitos TCD4+ reduzidos, com valores inferiores a 500/mm³. Os níveis séricos das imunoglobulinas podem estar normais ou pouco diminuídos. Outros membros da família podem estar afetados. Apesar do caráter familiar, o padrão de herança, assim como sua patogênese permanecem desconhecidos (Figs. 33.1 e 33.2).

Fig. 35.1 — *Pneumonia por* P. carinii *em paciente com linfocitopenia CD4+ (figura cedida pelo Dr. Dewton M. Vasconcelos).*

Fig. 35.2 — *Seqüela de histoplasmose em paciente com linfocitopenia CD4+ (figura cedida pelo Dr. Dewton M. Vasconcelos).*

DEFICIÊNCIA DA CITOCINA IL-2

Esta deficiência foi descrita em crianças portadoras de imunodeficiência combinada grave (SCID) que apresentam defeito na maturação dos linfócitos T. Apresentam linfócitos T circulantes em números normais; estes apresentam com inabilidade para produzir IL-2.

Existem poucos casos descritos na literatura, entretanto todos apresentam infecções de repetição, e o gene da IL-2, apesar de presente, não produz a proteína específica da IL-2.

DEFICIÊNCIA DE MÚLTIPLAS CITOCINAS

Imunodeficiência também descrita em pacientes portadores de infecções graves recorrentes, que, após investigação exaustiva, encontraram-se defeitos genéricos de transcrição de várias citocinas: IL-2, IL-3, IL-4 e IL-5, possivelmente devidos à ligação anormal do fator promotor da ativação das células T(NF-AT) para responder às citocinas IL-2, IL-4.

O padrão de herança genética ainda permanece desconhecido e o fator deficiente parece ser a proteína ligante RFX5.

DEFICIÊNCIA DE TRANSDUÇÃO DE SINAL

Esta doença foi observada em algumas crianças portadoras de imunodeficiência combinada grave, onde o fluxo de cálcio e a geração de diacilglicerol mostraram-se diminuídos após estimulação antigênica dos linfócitos T. Este defeito pode ser observado quando da estimulação dos linfócitos com PMA ou ALF_4 (alumínio tetrafluoretado). O defeito ainda continua pouco caracterizado e a sua genética não é conhecida.

DEFEITO DE FLUXO DE CÁLCIO

Imunodeficiência descrita em três pacientes portadores de imunodeficiência combinada, onde a ativação das células T estava associada à anormalidade do influxo de cálcio. Embora o defeito do fluxo de cálcio possa ser detectado em todos os tipos de células, o fenótipo desta deficiência está restrito somente à deficiência de célula T. A identificação molecular deste defeito ainda não é conhecida.

BIBLIOGRAFIA

1. Buckley R. Primary immunodeficiency diseases. In: Paul WE. Fundamental immunology. 4th Edition. Lippincott-Raven Phyladelphia, pp. 1427-1453, 1998.
2. Cascio G, Massobrio AM, Cascio B, Bosso E, Anania A. Linfocitopenia CD4 in pazienti senza significativa patologia clinica. Minerva Med. 87:539-44, 1996.
3. Ho DD, Cao Y, Zhu T, Fathing C, Wang N, Gu G, Schooley RT, Daar ES. Idiopathic CD4+ lymphocytopenia immunodeficiency without evidence of HIV infection. N Engl J Med, 328:380-5, 1993.
4. Laurence J. T-cell subsets in health, infectious disease, and idiopathic CD4+ T lymphocytopenia. Ann Intern Med, 119:55-62, 1993.
5. McNulty A, Kaldor JM, McDonald AM, Baumgart K, Cooper DA. Acquired immunodeficiency without evidence of HIV infection: national retrospective survey. BMJ 308:825-6, 1994.
6. Primary Immunodeficiency Diseases: Report of na IUIS Scientific Group. Clin Exp Immunol, 118(1):134, 1999.
7. Rezza G, Pezzotti P, Aiuti F. Acquired immunodeficiency without HIV infection: epidemiology and clinical outcome in Italy. BMJ 311:785-6, 1995.
8. Smith DK, Neal JJ, Holmberg SD et al. Unexplained opportunistic infections and CD4+ T-lymphocytopenia without HIV infection. N Engl J Med, 328:373-9, 1993.

CAPÍTULO

Distúrbios de Fagócitos

Antonio Condino Neto
Anete Sevciovic Grumach

INTRODUÇÃO

Em 1898, Metchnikoff sugeriu que "o elemento primário e essencial da inflamação típica consistia na reação do fagócito contra o agente invasor". Após estabelecer as funções dos fagócitos na defesa, observou que os defeitos de fagócitos predispõem o hospedeiro a maior número e gravidade das infecções. Pacientes com número reduzido ou defeitos funcionais dos fagócitos têm infecções fatais ou de repetição, assim como cicatrização anormal. Podem ainda ocorrer abscessos cutâneos de repetição, periodontite, paroníquia, pneumonite, osteomielite e, ocasionalmente, septicemia.

A cinética da produção de fagócitos, assim como sua ativação e função, tem sido, em grande parte, elucidada (Capítulo 25 — A Resposta Imune). Sob estimulação de fatores de crescimento de colônias, incluindo fatores estimulantes de células totipotentes (*stem cell*, SCF), de granulócito-monócito (GM-CSF), de granulócito (G-CSF) ou interleucina-3 (IL-3), os precursores de fagócitos proliferam e se diferenciam na medula óssea. Os corticosteróides, fragmentos do complemento (C3e, C3dg) e neurotransmissores adrenérgicos (epinefrina, norepinefrina) aceleram a liberação dos fagócitos maduros para o sangue periférico onde circulam e marginam ao longo das superfícies endoteliais dos capilares. Glicoproteínas de adesão, incluindo selectinas tais como P-selectina, L-selectina e E-selectina, assim como integrinas, tais como fibronectina e receptores do complemento (CR3 e CR4), promovem a adesão dos fagócitos. As selectinas estão envolvidas no rolamento dos granulócitos na circulação sangüínea, enquanto as integrinas atuam na adesão e extravasamento dos fagócitos. Em resposta aos quimioatraentes (C5a, IL-8, fator quimiotático de monócito, leucotrienos e peptídeos bacterianos), os fagócitos se mobilizam e atingem os tecidos e os sítios inflamatórios onde interagem e fagocitam o organismo-alvo, especialmente se estão opsonizados por imunoglobulinas e/ou complemento. Esta interação dos fagócitos com os microrganismos é seguida pela ingestão, degranulação e ativação do metabolismo oxidativo, o que leva à morte extra e intracelular do alvo e inflamação tecidual.

ONTOGENIA E DISTRIBUIÇÃO DOS FAGÓCITOS

Há evidências de que a mielopoiese humana ocorre precocemente na vida fetal, com seis a oito semanas de gestação. Os fagócitos obtidos de fetos de 20 semanas de idade gestacional já mostram atividade fagocítica e do metabolismo respiratório intracelular. Estas células em re-

cém-nascidos a termo, entretanto, não têm atividade funcional completa. Granulócitos e monócitos neonatais apresentam um déficit no *pool* medular, na ativação celular e quimiotaxia.

Os granulócitos estão divididos em dois *pools*: da medula óssea e o circulante. A reciclagem dos granulócitos requer dois a três dias, sua proliferação e maturação ocorrem em cerca de sete a 10 dias. A meia-vida destas células é de seis a oito horas. A maturação de monoblastos a monócitos ocorre em seis dias e estas células atingem a periferia em dois dias, porém, durante o processo inflamatório, este período pode ser reduzido para seis a oito horas. A meia-vida dos monócitos é de um a três dias (vide Capítulo 27).

OS FAGÓCITOS NOS MECANISMOS DE DEFESA

Os fagócitos reagem de duas maneiras a microrganismos exógenos e células ou tecidos endógenos alterados.

Em resposta à invasão de microrganismos ou dano tissular, os granulócitos são atraídos por peptídeos bacterianos, fragmentos do complemento ou quimioatraentes derivados das plaquetas, tais como fator ativador de plaquetas e leucotrieno B4. A infiltração dos granulócitos pode resultar em *clearance* de micróbios e de feridas teciduais. Se os granulócitos não conseguem "limpar" a infecção ou os tecidos destruídos, fatores quimiotáticos de monócitos, incluindo fibronectina e proteína quimiotática de monócitos, são liberados. Estes monócitos secretam monocinas (IL-1, IL-12 e TNFα), amplificando a infiltração do local por linfócitos e apresentam antígenos aos linfócitos, estimulando sua transformação específica. A proliferação de linfócitos pode resultar em reação imune mediada por células (reação T_H1) e/ou reações humorais T dependentes (reação T_H2). As linfocinas destas reações imunes específicas regulam as funções dos linfócitos e fagócitos.

A outra via de defesa dos fagócitos é primariamente mediada por macrófagos residentes. Reagindo à invasão microbiana ou a lesões endógenas ou exógenas, os macrófagos residentes liberam fatores quimiotáticos (IL-8 e proteína quimiotática de monócito) para atrair granulócitos e linfócitos, respectivamente. Por sua vez, os macrófagos interagem com os linfócitos estimulando a proliferação dos linfócitos pela qual as reações imunes humorais e mediadas por células ocorrem (vide Capítulo 25).

HISTÓRICO DAS DEFICIÊNCIAS PRIMÁRIAS DE FAGÓCITOS

Kostmann, em 1956, relatou o primeiro caso de defeito primário de fagócitos, no caso a granulocitopenia congênita de herança autossômica recessiva. Estes pacientes, também denominados de portadores de agranulocitose infantil, desenvolvem infecções bacterianas graves, crônicas e eventualmente fatais, precocemente na vida.

Posteriormente, o primeiro defeito qualitativo de fagócitos identificado foi a doença granulomatosa crônica (DGC) da infância, descrita por Bridges e cols., em 1959. Quie e cols. (1967) demonstraram o erro inato da função fagocítica que resultava na fagocitose da bactéria e a falha em destruí-la no paciente com DGC, sendo a atividade bactericida intermediária nas mães dos afetados, comprovando a hipótese de Lyon. Estes resultados indicaram que a atividade bactericida é regulada por um gene específico, diferente do que controla outras funções.

Nos últimos 30 anos, distúrbios de fagócitos envolvendo a adesão, mobilização, atividade do metabolismo oxidativo e defeitos de degranulação foram reconhecidos e a maioria determinados geneticamente (Tabela 36.1). Os defeitos de fagócitos graves, como os distúrbios de adesão dos leucócitos e DGC, ocorrem em aproximadamente 1:50.000 e representam um quinto das imunodeficiências primárias. Outros defeitos de fagócitos menores, tais como deficiência de mieloperoxidase, têm maior incidência e ocorre em aproximadamente 1:4.000 a 1:2.000.

Tabela 36.1
Distúrbios de Fagócitos

Doença	*Herança*	*Defeito*	*Terapia*
Distúrbios Quantitativos			
Síndrome de Kostmann	AR	Parada na diferenciação ou crescimento	TMO
Disgenesia Reticular	AR	Falta de células totipotentes	TMO
Neutropenia Cíclica	Desc.	Regulação hormonal alterada	G-CSF
Defeito de Adesão			
LAD-1	AR	Deficiência de CD18	TMO
LAD-2	AR	Deficiência de Sialil Lewis X	—
Periodontite juvenil	AD?	Defeito de gp110	Higiene oral
Defeito de Quimiotaxia			
Disfunção de actina	AR	Defeito na actina	—
Síndrome de Job	Desc.	Hiper-IgE: defeito de cél. T; defeito de quimiotaxia	Vit C/IFNγ
Distúrbios da Atividade da Via Respiratória			
Doença granulomatosa crônica	AR, RX	Deficiência de componentes da NADPH oxidase	IFNγ/TMO Terapia gênica?
Deficiência de G6PD	RX	Deficiência de produção de NADPH em leucócitos afetados	—
Deficiência de *glutation* sintetase	AR	Defeito de regeneração da NADPH	Vit.E, N acetilcisteína
Deficiência de mieloperoxidase	AR	Deficiência de mieloperoxidase	Cetoconazol
Defeitos de Degranulação			
Deficiência grânulos específicos	AR	Defeito de conteúdo de grânulos com defeitos de quimiotaxia de leucócitos	—
Síndrome de Chédiak-Higashi	AR	Defeito de transporte granular	TMO
Defeito de Monócito/Macrófago			
Osteopetrose	AR ou AD	Osteoclasto anormal	TMO
Doença de estoque lisossomal	AR, AD ou XR	Defeito de enzimas lisossomais resultando em distúrbios de estoque	TMO

AR — autossômica recessiva; AD — autossômica dominante; RX — recessiva ligada ao X; Desc. — desconhecida.

DEFEITOS QUANTITATIVOS DE FAGÓCITOS

A contagem sangüínea de granulócitos menor que 1.500/mm³ é definida como granulocitopenia. Esta redução numérica pode resultar de produção diminuída na medula óssea ou de aumento na destruição periférica de granulócitos por auto-anticorpos ou pelo sistema reticuloendotelial. As granulocitopenias congênitas ocorrem por diminuição na produção da medula óssea resultante de defeitos no crescimento e diferenciação dos granulócitos. Destacam-se as seguintes deficiências quantitativas de fagócitos:

- **Síndrome de Kostmann:** agranulocitopenia congênita (<200 granulócitos/mm³).
- **Disgenesia reticular:** pancitopenia decorrente de falha de produção de células totipotentes pela medula óssea.
- **Síndrome de Schwachman:** granulocitopenia, insuficiência pancreática e dificuldade em ganhar peso.

- **Neutropenia cíclica** em ciclos de aproximadamente três semanas, decorrente de falha de maturação, com duração de uma semana.

Agranulocitose de Kostmann

Caracteriza-se por neutropenia crônica acentuada, células abaixo de 200/mm^3 e bloqueio na diferenciação das células mielóides nos estágios de pró-mielócitos ou mielócitos. As infecções bacterianas manifestam-se já no primeiro mês de vida. Em alguns pacientes, a monocitose é proeminente e resulta em um curso clínico mais leve. Doses farmacológicas de G-CSF (variando de 0,8 a 70mg/kg/dia) aumentam a contagem de neutrófilos na maioria dos pacientes e diminuem significativamente a incidência de infecções, principalmente, otite, estomatite e pneumonia.

Disgenesia Reticular

A disgenesia reticular ou aleuquia é caracterizada por neutropenia acentuada, linfopenia e ausência de timo e outros tecidos linfóides. Os pacientes apresentam hipogamaglobulinemia grave, com infecções bacterianas, virais e fúngicas desde as primeiras horas de vida. O transplante de medula óssea é o único tratamento curativo (vide Capítulo 33).

Síndrome de Schwachman

As crianças com a síndrome de Schwachman apresentam neutropenia crônica associada a esteatorréia, insuficiência pancreática, baixa estatura, eletrólitos no suor normal, ausência de doença pulmonar, anormalidades esqueléticas (discondroplasia metafisária), trombocitopenia, anemia leve e, em alguns casos, hipogamaglobulinemia. Um defeito de quimiotaxia foi observado na maioria dos pacientes com síndrome de Schwachman. Os sintomas iniciam-se, geralmente, no período neonatal, evoluem com infecções cutâneas e sinopulmonares crônicas ou recidivantes e sua herança é autossômica recessiva.

Neutropenia Cíclica Congênita

É um distúrbio hematopoiético caracterizado por oscilações periódicas da contagem de neutrófilos, verificando-se valores normais até a neutropenia acentuada. A duração de cada ciclo, definida pelo número de dias entre dois picos e duas quedas é de cerca de 21 dias, variando de 14 a 36 dias. O número inferior de neutrófilos varia de zero ao limite inferior da normalidade e dura de três a 10 dias. Oscilações em monócitos, reticulócitos e contagem de plaquetas são freqüentemente observadas (hematopoiese cíclica). A oscilação cíclica de monócitos e reticulócitos é inversa à de neutrófilos, picos de contagem de monócitos e reticulócitos ocorrem durante períodos neutropênicos. A oscilação cíclica das plaquetas é similar à de neutrófilos. A concentração de hemoglobina e a contagem de plaquetas mantêm-se nos valores normais. Tipicamente, há monocitose durante a maior parte do ciclo ($>$ 500 monócitos/mm^3).

A maioria das crianças apresenta manifestações da doença precocemente na infância. Estas manifestações incluem úlcera oral, estomatite, faringite, linfadenite ou infecções mais graves.

A herança da neutropenia cíclica não é completamente conhecida. Aproximadamente um terço dos pacientes tem herança autossômica dominante com alta penetrância e expressão variável. Nos outros dois terços, o padrão de herança não está claro.

O diagnóstico de neutropenia cíclica pode ser estabelecido documentando-se dois ciclos de oscilações na contagem de neutrófilos. Na maioria dos pacientes, isto requer a obtenção de hemogramas, duas vezes por semana por seis semanas. O exame físico é normal, exceto por

possíveis sinais de infecção. Hepatoesplenomegalia, linfadenopatia, palidez e manchas estão ausentes. A criança é sadia entre os episódios. O exame da medula óssea é essencial para o diagnóstico, mostrando parada na diferenciação da linhagem mielóide no estágio de mielócito, nos períodos de neutropenia. Algumas anormalidades morfológicas dos precursores mielóides foram observadas em alguns pacientes. A neutropenia cíclica deve ser diferenciada de outras causas de neutropenia congênita ou adquirida (Tabela 36.2).

Tabela 36.2 **Diagnóstico Diferencial da Neutropenia Cíclica Congênita**
Agranulocitose de Kostmann (neutropenia congênita grave)
Disgenesia reticular (neutropenia devido a um defeito na mielo e linfopoiese)
Neutropenia associada a anormalidade de linfócitos T ou B: disgamaglobulinemia ou agamaglobulinemia ligada ao X
Neutropenia em doenças hereditárias metabólicas (distúrbios de propionato e metilmalonato; acidúria de cadeia orgânica; glicogenose tipo 1B)
Neutropenia com anormalidades morfológicas do neutrófilo (mielocatexia)
Neutropenia induzida por drogas
Neutropenia auto-imune
Neutropenia como parte da anemia aplástica
Neutropenia devido a infiltração da medula por células cancerosas
Neutropenia devido a sepse

Fonte: modificado de Souid, 1995.

O tratamento da neutropenia cíclica inclui antibióticos apropriados e administração de fator de crescimento hematopoiético, G-CSF ou GM-CSF. O G-CSF em doses de 1-5mg/kg/dia aumenta a contagem dos neutrófilos e diminui a periodicidade dos ciclos persistentes de neutropenia. Deve ser utilizado nas crianças sintomáticas e, em doses que mantêm a contagem acima de 500/mm^3 e para eliminar as infecções. Estes pacientes não desenvolvem síndrome mielodisplásica ou leucemia mielóide aguda.

DEFEITOS QUALITATIVOS DE FAGÓCITOS

Os defeitos fagocitários qualitativos podem ser didaticamente classificados em defeitos da adesividade, motilidade, degranulação e metabolismo oxidativo.

DEFICIÊNCIA DE ADESÃO LEUCOCITÁRIA (LAD)

Foram identificados dois distúrbios de adesão dos leucócitos (LAD-1 e LAD-2). A maioria dos pacientes afetados apresentam LAD-1 com deficiência de uma família de glicoproteínas de superfície CD11/CD18. A família CD11/CD18 de glicoproteínas compartilha uma cadeia β (CD18, gp 95Kda) e cadeias α separadas: CD11a (gp180Kda), CD11b (gp165Kda) e CD11c (gp150Kda) que contribuem para promover a adesão e migração leucocitárias, fagocitose, apresentação antigênica e citotoxicidade celular dependente de anticorpos (ADCC). A expressão fenotípica deste defeito de adesão leucocitária é variável. Nos casos graves, menos de 1% de moléculas de adesão normais é expressa, enquanto no fenótipo moderado, até 10% de moléculas normais são expressas.

Pacientes com LAD-1 freqüentemente apresentam separação tardia do cordão umbilical, abscessos perirretais e infecções bacterianas por gram-negativos. Os pacientes que sobrevivem à infância, freqüentemente, manifestam periodontite e gengivite progressivas. O gene que codifica a síntese de CD18 foi mapeado em 21q22.3. Os testes laboratoriais mostram leucocitose acentuada, mesmo na ausência de infecção (15.000 a 70.000/mm³), aderência defeituosa de neutrófilos e macrófagos, defeito de quimiotaxia, expressão ausente ou diminuída de CD11a,b,c/CD18, metabolismo oxidativo reduzido em resposta a certos estímulos. Defeitos de célula T, como na citotoxicidade mediada por células e resposta blastogênica a mitógenos, também foram descritos. O tratamento consiste na indicação de antibióticos precocemente ou profiláticos, transfusão de granulócitos durante infecções bacterianas graves e transplante de medula óssea.

Outra forma de LAD chamada LAD-2 foi descrita em crianças palestinas, não relacionadas (1993) e as manifestações clínicas foram similares aos pacientes com LAD-1, exceto pela baixa estatura e retardo mental. Tais pacientes não sintetizam fucose a partir da glicose difosfato manose (GDP manose), e, portanto, não formam o ligante Sialyl-Lewis X, para E-selectina e células endoteliais. Estes pacientes apresentam defeito de quimiotaxia e agregação *in vitro*. A herança é autossômica recessiva; o defeito enzimático não foi precisamente definido e sua localização cromossômica é desconhecida.

Tabela 36.3 **Defeitos de Motilidade Fagocitária**
❑ Defeito do ligante de C5a;
❑ Defeito no receptor de superfície celular como o que ocorre na LAD-1 ou LAD-2;
❑ Defeito nos movimentos celulares observado na síndrome de disfunção de actina;
❑ Defeito associado a degranulação prejudicada como ocorre nas deficiências de grânulos específicos e na síndrome de Chédiak-Higashi;
❑ Fatores supressores externos como imune complexos, esteróides e paraproteínas de IgA.

Defeitos de Motilidade Fagocitária

A motilidade fagocitária depende da interação organizada entre ligante-receptor. Um defeito na resposta celular afeta a locomoção e quimiotaxia, o que explica a grande heterogeneidade entre os distúrbios. Não há quadro clínico patognomônico para este grupo de distúrbios. Os pacientes com defeitos quimiotáticos podem ser didaticamente classificados, levando-se em conta os diferentes distúrbios (Tabela 36.3).

Defeitos no Nível do Ligante

Um importante ligante fisiológico que estimula a quimiotaxia de fagócitos humanos é o C5a, fragmento de clivagem do fator C5 do sistema complemento. Os pacientes com deficiência familiar dos componentes C1, C2, C4, properdina, C3 e C5 podem ser incapazes de produzir quantidades adequadas de C5a. A deficiência funcional do C5 foi documentada como doença de Leiner, caracterizada por dermatite seborréica, infecções recidivantes por gram-negativos, diarréia intratável e déficit de crescimento. Os pacientes com esta síndrome têm níveis normais de C5, mas com disfunção de C5 e comprometimento da quimiotaxia e opsonização.

Defeitos nos Mecanismos de Motilidade Celular

A quimiotaxia defeituosa dos granulócitos, secundária a defeitos na organização do citoesqueleto, foi observada em pacientes portadores da síndrome da disfunção da actina. Southwick e cols. mostraram que a disfunção da actina não está geralmente presente nas deficiências de adesividade leucocitária; entretanto, em raros pacientes com este distúrbio, a polimerização da actina é anormal, sugerindo existir interação entre integrinas e actina.

A *síndrome de Chédiak-Higashi* (SCH) é uma doença rara, de herança autossômica recessiva, caracterizada clinicamente por albinismo oculocutâneo parcial e infecções recidivantes. O albinismo pode ser evidenciado em pele, olhos e cabelos, apresentando estes últimos uma coloração prateada característica (Fig. 36.1). Barak e Nir referem que as alterações em pele e cabelos podem não ser visíveis, mas podem ser encontrados fotofobia, nistagmo rotatório e aumento do reflexo vermelho denotando envolvimento ocular.

Os pacientes com SCH também apresentam distúrbios neurológicos sensoriais ou motores. As manifestações neurológicas estão relacionadas à fase acelerada, sendo as mais comuns os distúrbios de comportamento, alterações da marcha, disestesias e parestesias. Outros achados incluem paralisias de nervos cranianos, reflexos de estiramento muscular ausentes, déficit sensório e fraqueza muscular. A degeneração espinocerebelar pode também estar associada à SCH.

Os processos infecciosos acometem principalmente a pele e o trato respiratório, isolando-se, mais freqüentemente, *Staphylococcus aureus* e o *Streptococcus* beta-hemolítico.

O achado laboratorial típico desta síndrome é a presença de inclusões citoplasmáticas gigantes, observadas em vários tipos celulares como: leucócitos, plaquetas, melanócitos, hepatócitos, além das células tubulares renais, da mucosa gástrica, pâncreas, tecido neural e tireóide. Estas inclusões são formadas a partir da fusão de múltiplos grânulos citoplasmáticos corados em vermelho purpúrico, quando usados corantes do tipo de Wright e similares. Estudos de ultra-estrutura mostram que os grânulos anormais pleomórficos derivam de vacúolos advindos do complexo de Golgi. A estrutura celular interna é amplamente desorganizada e a alta densidade dos vacúolos lisossomais e sua coalescência determinam a presença dos grânulos anormais nas células dos pacientes portadores de SCH (Fig. 36.2).

Fig. 36.1 — *Paciente com síndrome de Chédiak-Higashi; cabelo de cor prateada, áreas hipcrômicas por falta de liberação de melanina.*

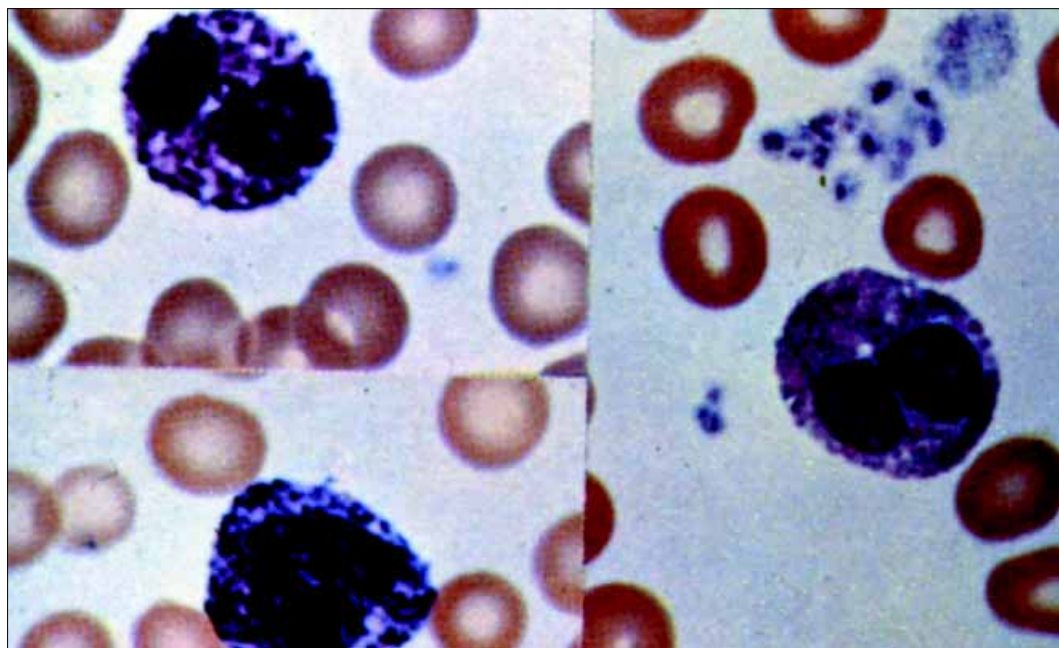



Fig. 36.2 — *Inclusões citoplasmáticas gigantes observadas em células de pacientes com SCH.*

As alterações imunológicas descritas na SCH não se restringem apenas à disfunção de fagócitos, com redução da capacidade bactericida e da atividade quimiotática de células fagocitárias. Outras funções imunológicas estão também afetadas, tais como a atividade de células *natural killer* e da citotoxicidade dependente de anticorpo (ADCC). Segundo a recente classificação das imunodeficiências publicada pela Organização Mundial de Saúde, a SCH foi incluída entre os defeitos metabólicos hereditários. A capacidade bactericida reduzida, observada em dois pacientes da presente casuística, demonstra a importância do mecanismo não ligado ao metabolismo oxidativo na destruição bacteriana. A hipogamaglobulinemia e a neutropenia são alterações laboratoriais verificadas na fase acelerada.

Cerca de 85% dos pacientes evoluem para uma fase acelerada, caracterizada por infiltração linfo-histiocítica visceral associada à febre, à icterícia, à hepatoesplenomegalia, à linfoadenopatia, à pancitopenia, à tendência a sangramentos e alterações neurológicas. Os achados histopatológicos desta fase são semelhantes aos da linfo-histiocitose eritrofagocítica familial e à síndrome hemofagocítica associada a vírus. Vários relatos de literatura descrevem a associação entre infecção pelo vírus Epstein-Barr (EBV) e evolução para a fase acelerada.

Outras imunodeficiências podem apresentar manifestações clínicas semelhantes à SCH. A *síndrome de Griscelli*, descrita em 1978, foi caracterizada por hipopigmentação variável da pele e cabelo, imunodeficiência celular e função de células NK prejudicadas. É diagnosticada comumente na infância pela ocorrência de infecções piogênicas freqüentes e episódios febris. Alguns pacientes manifestam uma variedade de déficits imunológicos que são considerados fenômenos secundários. Também apresentam evolução para fase acelerada, semelhante à síndrome de Chédiak-Higashi, e consiste de hemofagocitose, pancitopenia, elevação de triglicérides séricos, hipofibrinogenemia com sangramento e hipoproteinemia. Entretanto, na síndrome de Griscelli não há lisossomos granulocíticos gigantes e encontra-se grande grupamento de pigmentos nos cabelos e acúmulo de melanossomos em melanócitos. Trata-se de uma doença mais rara do que a SCH e, mais recentemente, foi detectado uma alteração no cromossomo 15q21, em uma região contendo o gene humano para miosina-Va (MYO5A). Harfi e cols.

(1992) descreveram um distúrbio denominado de imunodeficiência com albinismo parcial (PAID — *partial albinism immunodeficiency*) distinto da SCH e de Griscelli. Porém, posteriormente, verificou-se a mesma mutação descrita para síndrome de Griscelli.

A terapêutica de escolha para SCH é o transplante de medula óssea. A antibioticoterapia é instituída nos processos infecciosos e a quimioterapia se restringe à fase acelerada da doença. O ácido ascórbico melhora, *in vitro*, a quimiotaxia e a capacidade bactericida dos neutrófilos de pacientes portadores de SCH, fato não confirmado *in vivo*. Estas disfunções dos neutrófilos são decorrentes da diminuição dos níveis intracelulares de AMPc (elevados nos pacientes com SCH) que é um potente inibidor da função microtubular celular. Nos pacientes portadores de SCH, não submetidos a transplante de medula óssea, o óbito ocorre, na maioria dos casos, até 10 anos de vida, em geral secundário a infecções ou sangramentos. Relatos na literatura mostram boa evolução dos pacientes após o transplante de medula, o qual deve ser realizado o mais precocemente possível.

Mais recentemente, foi observado que pacientes portadores de SCH também apresentam maior número de linfócitos T que expressam receptores de superfície tipo γδTCR. Esta subpopulação de linfócitos mostra capacidade citotóxica aumentada *in vitro*, quando estimuladas com interleucina-2. As evidências de que a IL2 estimula *in vitro* a capacidade citotóxica das células γδTCR sugere perspectivas futuras do uso terapêutico desta interleucina na SCH.

A história familiar de consangüinidade ou de outros indivíduos acometidos contribui para o diagnóstico da SCH. O diagnóstico pré-natal pode ser feito avaliando-se os lisossomos positivos para fosfatase ácida, nas células do fluido amniótico em cultura, células do vilo corial, ou leucócitos do sangue fetal.

DEFEITOS ASSOCIADOS À DEGRANULAÇÃO

Os neutrófilos com deficiência de grânulos específicos, um defeito autossômico recessivo, apresentam defeito na reciclagem dos receptores quimiotáticos. Os neutrófilos contêm grânulos (primários) azurofílicos normais e ausência de grânulos (secundários) específicos. A deficiência de grânulos específicos resulta em prejuízo relevante da adesão de neutrófilos, por redução do *pool* intracelular de integrinas e por incapacidade em efetuar uma alteração na carga elétrica de superfície, atribuída a lactoferrina, que age para reduzir a carga negativa da superfície das células e leva a uma melhor adesão não específica das células. Alterações na atividade da NADPH oxidase, secundária ao *pool* de grânulos diminuídos dos componentes do citocromo *b* e atividade bactericida prejudicada foram, também, relatados. A atividade quimiotática dos neutrófilos está afetada e o quadro clínico caracteriza-se por infecções bacterianas recidivantes de mucosas e pele, primariamente causadas por *S. aureus*, bacilos gram-negativos e cândida. A natureza molecular precisa do defeito é desconhecida.

FATORES SUPRESSORES EXTRÍNSECOS

Muitos fatores supressores extrínsecos, como imunocomplexos, esteróides e paraproteínas IgA podem interferir com a quimiotaxia dos fagócitos. A *síndrome de hiper-IgE** é uma imunodeficiência primária caracterizada por abscessos estafilocócicos de repetição e altas concentra-

**A síndrome de hiper IgE foi classificada segundo Organização Mundial de Saúde, em 1999, no grupo de "Outras imunodeficiências não classificadas nos grupos anteriores", porém, será apresentada com os distúrbios de fagócitos.*

ções de IgE. As infecções por *Staphylococcus* acometem a pele, pulmões, articulações e outros sítios. Há tendência a formar pneumatoceles após pneumonias estafilocócicas. Apesar de haver uma dermatite pruriginosa, não é uma dermatite atópica típica e os sintomas alérgicos respiratórios estão comumente ausentes (Fig. 36.3). Vários pacientes apresentam retardo do crescimento e uma fácies descrita como "rude". A osteopenia está presente na maioria dos pacientes, podendo ocorrer fraturas.

Fig. 36.3 — *Pacientes com síndrome de hiper-IgE.*

Os achados laboratoriais incluem: níveis elevados de IgE, concentração normal ou próxima do normal de IgA, IgM e IgG, níveis elevados de IgD, eosinofilia, baixa resposta a imunizações e neo-antígenos, e presença ocasional de defeitos de quimiotaxia.

O estudo de ocorrência familiar da síndrome de hiper-IgE e a observação de que ambos os sexos são afetados, sugerem herança autossômica dominante com penetrância incompleta.

Os pacientes com distúrbios de quimiotaxia apresentam manifestações clínicas semelhantes com abscessos cutâneos de repetição, candidíase mucocutânea, pneumonia e otite média. São avaliados através do teste *in vivo* da janela de Rebuck ou pela quimiotaxia *in vitro* pela câmara de Boyden. Embora a correção completa dos defeitos quimiotáticos não seja possível, a correção parcial para determinados pacientes pode ser conseguida. Defeitos de C5 podem ser corrigidos com a administração de plasma fresco que contenha C5 normal. A vitamina C aumenta a quimiotaxia de granulócitos de pacientes com síndrome de Chédiak-Higashi. O interferon-gama aumenta a quimiotaxia *in vitro* de granulócitos de pacientes com síndrome hiper IgE. Bloqueadores H2 de histamina reduzem a freqüência de infecções nestes pacientes. Altas doses de vitamina C ou E são benéficas para alguns pacientes.

Defeitos de Fagocitose

A função fagocitária pode se encontrar defeituosa em certas doenças sistêmicas hereditárias, como as doenças de depósito de glicogênio tipo Ib. Certas imunodeficiências complexas podem estar associadas com defeito quimiotático primário e permanente (como na síndrome de Wiskott-Aldrich), ou secundário e flutuante. Distúrbios da fagocitose são geralmente secundários a infecções, alcoolismo ou doença sistêmica. Os defeitos primários da fagocitose são raros.

As infecções em pacientes com deficiências fagocitárias devem ser tratadas prontamente com antibióticos apropriados e intervenção cirúrgica quando necessário. No caso de septicemia, a transfusão de granulócitos deve ser considerada.

Defeitos do Metabolismo Oxidativo dos Fagócitos

O Sistema NADPH Oxidase

Os fagócitos, tais como macrófagos, granulócitos e eosinófilos, contêm uma NADPH oxidase associada à membrana, que produz superóxido e outros reativos intermediários do oxigênio, responsáveis por atividades microbicida, tumoricida, e inflamatória.

Defeitos na atividade NADPH oxidase ligados à doença granulomatosa crônica (DGC) levam a infecções graves, potencialmente letais, que demonstram a importância primária e a relevância clínica dos reativos intermediários do oxigênio. Entretanto, a geração de reativos intermediários do oxigênio pelos fagócitos é também motivo de dano tissular em condições adversas, como infecções, lesão isquêmica, artrite, doenças inflamatórias crônicas ou autoimunes e podem também contribuir para a indução de mutações e carcinogênese.

O complexo enzimático responsável pela geração de superóxido forma um pequeno sistema de transporte de elétrons transmembranoso que resulta na oxidação do NADPH na superfície citoplasmática a custa da redução do oxigênio e conseqüente geração de superóxido, na superfície externa da membrana, a qual se transforma na superfície interna do fagolisossoma, durante a fagocitose. O conhecimento sobre os componentes do sistema NADPH oxidase, seus genes e suas relações estruturais, avançou dramaticamente na última década. Seus componentes protéicos individuais e seus genes foram clonados; o estudo da estrutura de suas proteínas e suas interações com a membrana celular permitiram propor um modelo de sua organização e associação durante a ativação dos fagócitos (Fig. 36.4).

O doador terminal de elétrons ao oxigênio é um flavocitocromo *b* de baixo potencial, localizado primariamente na membrana plasmática, sendo encontrado nos grânulos secundários e gelatinase e, em menor escala, nas vesículas secretoras. O flavocitocromo *b* fagocítico é composto por uma glicoproteína de 91kDa denominada gp91-*phox* (*g*licoproteína, *91*kDa, *ph*agocyte *ox*idase) e um polipeptídeo não glicosilado de 22kDa, denominado p22-*phox*. Os genes para a gp91-*phox* e p22-*phox* podem sofrer mutações, responsáveis respectivamente pela forma ligada ao sexo e uma das formas autossômicas recessivas da DGC. As subunidades do flavocitocromo *b* fagocítico, foram as primeiras do sistema NADPH oxidase a serem identificadas e seus genes clonados.

A ativação do sistema NADPH oxidase requer a modificação química e translocação de subunidades adicionais do citosol para o complexo oxidase na membrana celular. Dois destes polipeptídeos com Mr 47kDa e 67kDa (p47-*phox* e p67-*phox*) foram identificados e seus genes clonados. Defeitos num destes dois componentes citosólicos respondem pela maioria dos casos de DGC autossômica recessiva. Nas etapas iniciais de ativação, a p47-*phox* sofre fosforilação em nove resíduos de serina na seqüência C-terminal, em particular nos resíduos 303 e 304. Duas proteínas G de baixo peso molecular se integram ao sistema NADPH oxidase fagocítico: a proteína rac2 se transloca com os componentes citosólicos;

e a rap1 se associa ao componente p22-*phox* na membrana. Estas proteínas contribuem para a estabilização do complexo enzimático e regulam sua atividade biológica. Um novo componente citosólico foi identificado e clonado. Trata-se da proteína p40-*phox*, a qual se associa à p67-*phox*. Seu papel na atividade do sistema NADPH oxidase ainda não foi totalmente esclarecido (Fig. 36.4).

Os estudos sobre a especificidade tissular e expressão dos genes que codificam as duas cadeias do flavocitocromo *b* revelaram que o gene gp91-*phox* se expressa predominantemente nos fagócitos, e o gene p22-*phox* se expressa constitutivamente em diversas linhagens celulares. Entretanto, os dois genes são induzidos paralelamente por várias citocinas, principalmente pelo interferon-gama (IFN-γ) nos monócitos/macrófagos e granulócitos. O IFN-γ também aumenta a expressão do gene gp91-*phox* em fagócitos de pacientes com DGC ligada ao sexo. Este achado propiciou, em parte, as bases do uso clínico do IFN-γ para a prevenção de infecções em pacientes com DGC (*The International Chronic Granulomatous Disease Cooperative Study Group*, 1991), embora os mecanismos de ação do IFN-γ ainda não estejam totalmente esclarecidos.

Doença Granulomatosa Crônica

Conceito e Classificação

Os reativos intermediários do oxigênio tiveram sua importância demonstrada ao caracterizar-se a DGC como uma imunodeficiência primária, na qual os fagócitos têm atividade microbicida defeituosa, secundária à baixa produção de superóxido, geneticamente determinada.

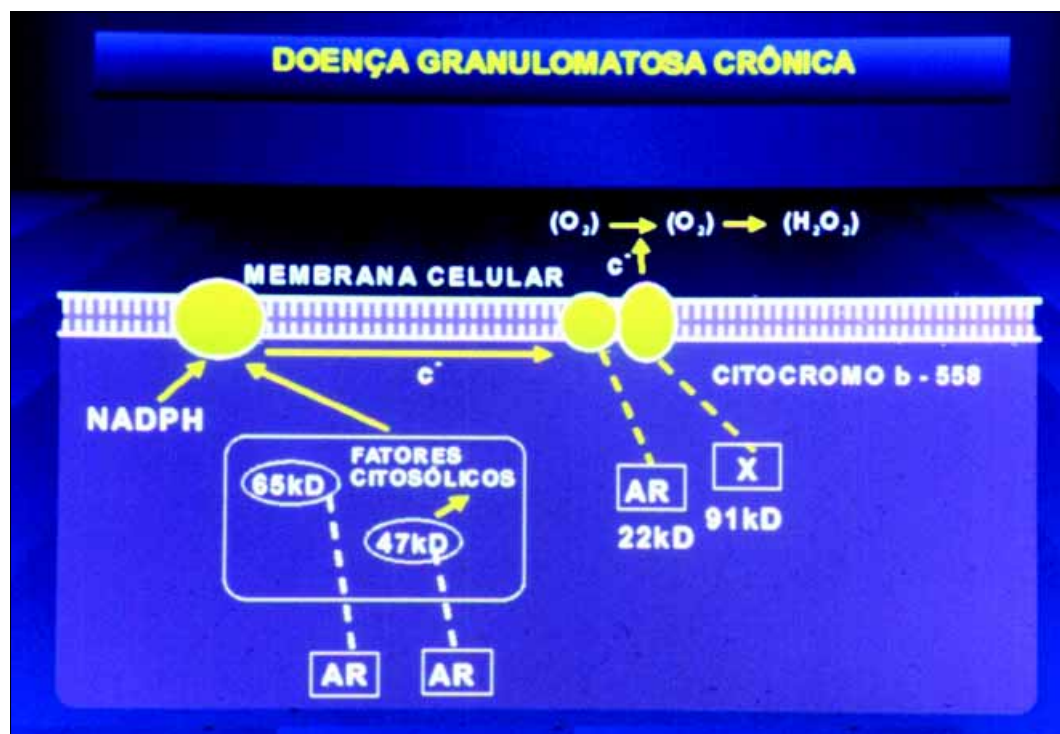



Fig. 36.4 — *Sistema NADPH oxidase.*

A DGC da infância, motivo de nossa atividade de pesquisa, foi descrita como uma síndrome clínica, em 1957, a qual acometia crianças do sexo masculino com pneumonia, linfandenite e abscessos localizados em diferentes áreas. Caracteriza-se clinicamente como imunodeficiência grave e rara (incidência de 1:250.000), de manifestação precoce, na qual os quadros infecciosos por bactérias como *Staphylococcus aureus* e bacilos gram-negativos e fungos, como *Aspergillus, Candida* e *Nocardia*, ocorrem predominantemente em locais considerados barreiras naturais do organismo. Desta maneira, o paciente apresenta infecções respiratórias, cutâneas e intestinais graves e recidivantes. Outros órgãos freqüentemente acometidos são os linfonodos, fígado, ossos, sistema nervoso central e pâncreas. Os microrganismos que produzem peróxido de hidrogênio e não contêm catalase (*Streptococcus*), podem ser destruídos pelos neutrófilos de pacientes com DGC, uma vez que seu peróxido de hidrogênio endógeno reage com os cloretos dos fagolisossomas, na presença da mieloperoxidase liberada dos grânulos azurófilos, gerando ácido hipocloroso, um potente agente microbicida.

Os pacientes com DGC têm resposta inflamatória anormal, devido à persistência dos microrganismos nos vacúolos endocíticos dos fagossomas, o que leva à formação de granulomas, os quais podem obstruir estruturas vitais, como o aparelho digestivo e geniturinário. A característica microscópica marcante dos granulomas é a presença de células gigantes multinucleadas, formadas pela fusão de monócitos e macrófagos, os quais contêm microrganismos não destruídos pela oxidase defeituosa, ocorrendo algumas vezes o ingurgitamento das células formadoras dos granulomas pelo acúmulo de lípides, à semelhança das doenças de depósito.

O defeito molecular da DGC reside na ausência, baixa expressão ou mau funcionamento de um dos componentes do sistema NADPH oxidase. Assim, na forma ligada ao sexo, é afetado o componente gp91-*phox* do citocromo b_{558} (56% dos casos). Nas formas autossômicas recessivas são afetados um dos componentes citosólicos da NADPH oxidase, no caso a p47-*phox* ou p67-*phox* (respectivamente 33% e 5% dos casos) ou ainda o componente p22-*phox* (6% dos casos), devido a mutações no *locus* que codifica a cadeia leve do citocromo b_{558}. Ainda não se documentou pacientes com o fenótipo de DGC secundária a defeitos nos componentes p40-*phox*, rap1A, rac1, rac2, ou GDI. Com base nestes achados, a classificação atual da DGC subdivide a doença de acordo com o defeito gênico específico. O modo de herança é definido pela abreviação "A" para autossômico ou "X" para ligado ao sexo; o componente defeituoso da oxidase é representado pelo peso molecular da proteína afetada, "91," "22," "47," ou "67"; e o nível de expressão da proteína daquele componente é indicado pelo superescrito "0" para ausente, "+" para presente, e "–" para reduzido (Tabela 36.4). O fenótipo $X91^o$ é o mais freqüente, secundário a defeitos no gene *CYBB* no cromossomo X, que codifica a proteína gp91-*phox* e resulta nas ausências de citocromo b_{558} e atividade NADPH oxidase. O fenótipo $X91^-$ é menos freqüente, e se refere à forma variante de DGC, laboratorialmente caracterizada por neutrófilos com baixa atividade NADPH oxidase, proporcional no nível de citocromo b_{558} expresso. No fenótipo $X91^+$, o citocromo b_{558} encontra-se em níveis normais, entretanto sua atividade está diminuída ou ausente. A maioria das formas autossômicas recessivas de DGC não guardam expressão residual do componente afetado (fenótipos $A22^o$, $A47^o$, e $A67^o$), entretanto formas variantes autossômicas ocasionais de DGC já foram descritas.

Dentre os defeitos no código genético de pacientes com DGC, ocorrem deleções, inserções e substituições. A maior parte destes pacientes tem mutações exclusivas de suas famílias. A diversidade destas mutações e os múltiplos genes afetados constituem uma explicação para a heterogeneidade clínica e genética da DGC. Desta maneira, o estudo das células dos pacientes com DGC, além de ilustrar a relevância clínica dos reativos intermediários do oxigênio, possibilitou a identificação dos diversos componentes da NADPH oxidase, bem como seus mecanismos de ativação.

Tabela 36.4 Classificação da Doença Granulomatosa Crônica da Infância								
Componente Afetado	*Lócus Gênico*	*Herança*	*Subtipo*	*NBT (% positivo)*	*Produção (% normal)*	*Citocromo b (% normal)*	*Defeito (local)*	*Freqüência (% casos)*
gp91-*phox*	Xp21.1	X	X91°	0	0	0	Membrana	56
			X91⁻	80-100 (fraco)	3-30	3-30	Membrana	5
			X91⁻	5-10	5-10	5-10	Membrana	2
			X91⁺	0	0	0	Membrana	2
p22-*phox*	16p24	AR	A22°	0	0	0	Membrana	6
			A22⁺	0	0	100	Membrana	1
p47-*phox*	7q11.23	AR	A47°	0	0-1	100	Citosol	23
P67-*phox*	1q25	AR	A67°	0	0-1	100	Citosol	6

Adaptado de Roos e Curnutte, 1999.

Apresentação Clínica

O diagnóstico de DGC deve ser aventado em portadores de infecções supurativas crônicas ou de repetição, causadas por bactérias catalase-positivas ou fungos, ou que manifestem infecção inicial por patógenos não usuais ou oportunistas, como *Burkholderia cepacia* (antes classificada como *Pseudomonas*), *Serratia marcescens*, ou *Aspergillus*. A maioria dos pacientes com DGC apresenta infecções graves e precoces durante o primeiro ano de vida. Os granulomas característicos, algumas vezes com histiócitos pigmentados, são achados freqüentes nas biópsias; entretanto, infiltrados inflamatórios inespecíficos são mais comuns nas infecções iniciais.

Não há quadro clínico típico. Alguns pacientes com formas autossômicas recessivas de DGC manifestam quadro clínico de menor gravidade, e outros com formas variantes, conseqüência de defeitos parciais do sistema NADPH oxidase, poderão ter seu diagnóstico confirmado somente na idade adulta.

Qualquer órgão pode ser afetado. As superfícies cutâneas e mucosas constituem barreiras naturais do organismo, normalmente colonizadas por bactérias e fungos. Estas e tecidos adjacentes são alvos primários de invasão microbiana. Portanto, pneumonia, dermatite, enterite e abscessos perirretais são formas comuns de infecção; a linfadenite e os abscessos hepáticos provavelmente são decorrência da drenagem regional da pele e mucosa gastrointestinal. Os quadros sépticos não são a regra, e estão principalmente relacionados a eventos terminais, visto que os fagócitos ávidos rapidamente restringem os microrganismos ao sistema reticuloendotelial (Tabela 36.5).

Staphylococcus aureus e bacilos entéricos gram-negativos causam a maioria das infecções; entretanto agentes oportunistas são também importantes patógenos para portadores de DGC, mesmo no contexto de um quadro infeccioso inicial ou do uso prévio de antibióticos (Tabela 36.5). Gram-negativos incluem patógenos comuns, como *E. coli* e *Klebsiella*, e também espécies como *Salmonella*, *Pseudomonas*, *S. marcescens*, e *B. cepacia*. Esta última pode rapidamente levar à pneumonia e à sepse fatais, é altamente específica para DGC (ou fibrose cística) e geralmente resistente a antibióticos convencionais.

Infecções cutâneas crônicas ou recidivantes são comuns e incluem dermatite eczematóide ou piogênica, furunculose e abscessos (Fig. 36.5). Os achados dermatológicos podem ser proeminentes em adultos com quadro mais leve da doença. Lúpus discóide é freqüente nas formas autossômicas recessivas ou ligada ao sexo, assim como nas portadoras sãs desta última.

Tabela 36.5
Quadro Clínico e Agentes Etiológicos das Infecções na Doença Granulomatosa Crônica

Infecções	*% de Infecções*	*Quadro Clínico*	*% de Casos*	*Microrganismos*	*% de Isolados*
Pneumonia	70-80	Linfadenopatia	98	*Staphylococcus aureus*	30-50
Linfadenite	60-80	Hipergamaglobulinemia	60-90	*Escherichia coli*	5-10
Infecções cutâneas	60-70	Hepatoesplenomegalia	50-90	*Aspergillus sp*	10-20
Abscesso hepático	30-40	Esplenomegalia	60-80	*Salmonella sp*	5-10
Osteomielite	20-30	Anemia de doença crônica	Comum	*Klebsiella sp*	5-10
Abscesso perianal	15-30	Baixo peso	70	*Burkholderia cepacia*	5-10
Septicemia	10-20	Diarréia crônica	20-60	*Staphylococcus epidermidis*	5
Otite média	15-20	Baixa estatura	50	*Serratia marcescens*	5-10
Conjuntivite	10-20	Gengivite	50	*Enterobacter sp*	3
Infecções entéricas	5-15	Dermatite	35	*Streptococcus sp*	4
Infecções urinárias	5-15	Hidronefrose	10-25	*Proteus sp*	3
Sinusite	<10	Estomatite ulcerativa	5-25	*Candida Albicans*	3
Abscesso renal	<10	Fibrose pulmonar	<10	*Nocardia sp*	2
Abscesso cerebral	<5	Esofagite	<10	*Haemophilus influenzae*	1
Pericardite	<5	Estreitamento do antro gástrico	<10	*Pneumocystis carinii*	<1
Meningite	<5	Ileocolite granulomatosa	<10	*Mycobacterium fortuitum*	<1
		Cistite granulomatosa	<10	*Chrommobacterium violaceum*	<1
		Glomerulonefrite	<10	*Francisella philomiragia*	<1
		Lúpus discóide	<10	*Torulopsis glabrata*	<1
		Coriorretinite	<10		

Adaptado de Roos e Curnutte, 1999.

Infecções pulmonares são a forma mais comum de infecção invasiva na DGC. Os patógenos mais freqüentes são *S. aureus*, bacilos entéricos e *Aspergillus*. O padrão de pneumonia pode ser lobar, bronquial ou difusa e generalizada, freqüentemente acompanhada de linfadenopatia hilar (Fig. 36.6). A maioria dos casos de pneumonia é tratada empiricamente com antibióticos; entretanto, biópsia e ocasionalmente remoção cirúrgica do tecido infectado podem ser necessárias para o controle de infecções não responsíveis à antibioticoterapia, ou quando se suspeita de etiologia fúngica. Em particular, as infecções por *Aspergillus* tendem a invadir os tecidos adjacentes e ossos da cavidade torácica. As infecções pulmonares crônicas ou de repetição na DGC evoluem para um quadro de pneumopatia crônica com infiltrado granulomatoso e fibrose pulmonar em pacientes adultos ou pediátricos.

A orofaringe e trato gastrointestinal são sítios freqüentes de complicações. A estomatite ulcerativa e gengivite podem ser crônicas e a esofagite evoluir para estreitamentos e regurgitação. O envolvimento do trato gastrointestinal inferior pode levar à estenose do piloro, gastroenterite eosinofílica, discenesia, enterite crônica, ou peritonite. Os sinais e sintomas mais

Fig. 36.5 — *Alterações cutâneas em paciente com DGC*

Fig. 36.6 — *Alterações pulmonares em paciente com DGC: pneumonia e adenopatia hilar.*

freqüentes são vômito persistente, diarréia, malabsorção ou franca obstrução. Abscessos retais, perianais e fístulas são comuns e persistentes. Abscessos hepáticos podem ocorrer, geralmente por *S. aureus*, e pode ser necessária a intervenção cirúrgica. Sua presença em crianças sugere o diagnóstico de DGC.

A osteomielite ocorre com predileção no metacarpo, metatarso, coluna vertebral e costelas. *S. aureus*, *S. marcescens* e *Nocardia* são os agentes mais freqüentes. O envolvimento esquelético pode ser também decorrência de infecções nos linfonodos, pulmões, ou trato

gastrointestinal; neste caso sendo *Aspergillus,* outros fungos ou micobactéria os agentes mais freqüentes.

O acometimento do trato geniturinário nos pacientes com DGC varia de 7% a 48% dos casos. Granulomas na parede vesical se apresentam como cistite crônica e evoluem para uropatia obstrutiva. Infecções do trato urinário, glomerulonefrite, abscessos renais, e inflamação granulomatosa do parênquima renal foram também relatadas. Envolvimento gonadal pode se manifestar, como abscessos tuboovarianos em meninas e granulomas testiculares em meninos.

Sepse ou meningite foram relatadas em 17% de 168 casos revistos, como evento terminal. A *Salmonella* foi o microrganismo mais freqüentemente isolado, entretanto, *B. cepacia* é agora reconhecida como outro importante agente de sepse, geralmente como complicação de pneumonia. Outras complicações raras incluem coriorretinite obstrutiva, conjuntivite, tireoidite, pericardite, abscessos cerebrais, e envolvimento granulomatoso do cérebro ou medula espinal.

A DGC foi descrita inicialmente como "granulomatose fatal da infância". Durante os anos 1970, os estudos mostravam que 50% a 75% dos pacientes morriam antes dos sete anos de idade. Os tratamentos mais modernos reduziram muito, mas não eliminaram as mortes por complicações infecciosas. Revisões mais recentes, mostram que a maioria das mortes por DGC ocorreu durante as duas primeiras décadas da vida, sendo a sobrevida de 50% aos 20 anos.

Geralmente, as portadoras sãs do gene mutante da DGC ligada ao sexo não apresentam maior suscetibilidade às infecções, uma vez que a inativação ao acaso de cada cromossomo X — um contendo o alelo normal e outro o alelo DGC — produz proporções similares de fagócitos normais e anormais. Entretanto, o desenvolvimento do fenótipo de DGC em função de uma distribuição desequilibrada da inativação do X em portadoras sãs já foi documentada em pacientes com menos de 10% dos granulócitos normais. Um dos primeiros casos descritos de DGC no sexo feminino e, portanto, tido como autossômico recessivo, na verdade tratava de uma portadora do gene da DGC ligada ao sexo, que apresentava inativação uniforme do cromossomo X normal em seus granulócitos. As portadoras sãs do gene da DGC ligada ao sexo habitualmente apresentam lúpus discóide, fotossensibilidade ou estomatite. Apesar das lesões infiltrativas em forma de placas envolvendo a face e extremidades distais, estudos clínicos destas pacientes não trouxeram nenhuma evidência clínica ou sorológica de lúpus eritematoso sistêmico.

Diagnóstico

O diagnóstico de DGC deve ser aventado em qualquer indivíduo, independentemente da idade, com história de infecções purulentas crônicas ou de repetição, ou que apresente infecção invasiva por *B. cepacia, S. marscecens,* ou patógenos oportunistas como *Aspergillus* e *Nocardia*. O teste do NBT é o método mais simples e econômico para o diagnóstico de DGC. A positividade ocorre quando o corante NBT, amarelo e solúvel, é reduzido pelo superóxido, transformando-se em partículas azuis e insolúveis de formazan, considerando-o normal. A padronização do ensaio deve ser feita, de maneira que 100% dos neutrófilos normais reduzam o NBT, permitindo a identificação segura de portadoras sãs do gene da DGC ligada ao sexo, bem como de pacientes com formas variantes de DGC ($X91^-$ ou $X91^+$). Nestes dois últimos casos, os fagócitos mostram coloração heterogênea e tênue. Portanto, ao interpretar este teste devemos levar em conta a proporção de células positivas e a intensidade da redução do NBT no seu interior. Ensaios por citometria de fluxo para avaliação da atividade NADPH oxidase propiciam medidas simultâneas da liberação de superóxido, bem como sua distribuição no interior das células.

Outros testes diagnósticos para DGC incluem medidas quantitativas da atividade NADPH oxidase, como a liberação de superóxido, quimioluminescência, consumo de oxigênio ou produção de peróxido de hidrogênio. Estes métodos avaliam a atividade NADPH oxidase global das células, não sendo apropriados para a detecção de portadoras sãs do gene da DGC ligada ao sexo (ver Capítulo 29).

O diagnóstico pré-natal pode ser feito aplicando o teste do NBT a leucócitos isolados de amostras de sangue fetal, obtidas por punção percutânea umbilical ou de vasos placentários. Este procedimento pode ser feito com segurança entre a 17ª e 19ª semanas de gestação. O diagnóstico pré-natal de DGC ligada ao sexo ou autossômica recessiva pode também ser feito por meio de análise de DNA dos vilos coriônicos ou amniócitos. Estes testes oferecem a vantagem do diagnóstico mais precoce (10ª semana de gestação) e não requerem a coleta de sangue fetal.

Outros Achados Laboratoriais

Outros achados laboratoriais inespecíficos refletem a presença de doença inflamatória crônica. Durante as infecções observam-se neutrofilia e VHS elevado. A anemia secundária às infecções crônicas, muitas vezes agravada em função de distúrbios nutricionais, tem sua resolução durante os intervalos livres de infecção, e os pacientes podem se beneficiar da terapia com ferro. A hipergamaglobulinemia policlonal é freqüente, com concentrações elevadas de IgG, IgM, e IgA. Outros testes de função imune são normais, com a rara exceção de transformação blástica linfocitária ou quimiotaxia provavelmente devido à infecção crônica. A atividade fagocítica é normal ou aumentada.

Tratamento

O prognóstico de pacientes com DGC melhorou significativamente desde que a doença foi descoberta na década de 1950, quando era denominada "granulomatose fatal da infância". Os pilares do tratamento da DGC são: prevenção das infecções por meio de imunizações e remoção das fontes de patógenos; uso profilático de trimetoprim-sulfametoxazol ou dicloxacilina; uso profilático de interferon-gama humano recombinante; uso precoce e agressivo de antibióticos parenterais; drenagem cirúrgica ou ressecção de focos infecciosos persistentes.

São várias as medidas gerais de prevenção às infecções. Todos os pacientes devem receber as imunizações de rotina (incluídas as vacinas de vírus vivos atenuados), bem como a vacina anual contra influenza. Vacinas contendo bactérias vivas atenuadas são contra-indicadas, como por exemplo, a BCG. Ferimentos acidentais de pele devem ser imediatamente lavados com água, sabão e peróxido de hidrogênio. O risco de abscessos perirretais pode ser diminuído por meio de cuidadosa higiene, dieta rica em fibras e banho de assento em água morna com sabão. Em relação às infecções pulmonares, devem ser evitados o fumo e fontes de esporos de *Aspergillus* ou outros fungos como umidificadores do ar ambiente, plantas intradomiciliares, focos de infiltrações e goteiras. Assistência odontológica deve ser feita rigorosamente pelo menos duas vezes ao ano, além de cuidadosa higiene bucal e dentária, pelo menos três vezes ao dia.

A profilaxia com trimetoprim-sulfametoxazol (5mg/kg/dia, via oral em uma ou duas doses, até o máximo de 160mg de trimetoprim ao dia) reduz pela metade a incidência de infecções bacterianas em pacientes com DGC. Os pacientes alérgicos a sulfa, devem usar dicloxacilina (25-50mg/kg/dia) ou rifampicina (10-20mg/kg/dia em uma ou duas doses). A profilaxia das infecções fúngicas pode ser feita com itraconazol. Entretanto, sua segurança quanto ao uso prolongado ainda não foi totalmente investigada.

O interferon-gama humano recombinante está indicado na dose de 50mg/m² de superfície corporal, por via subcutânea, três vezes por semana. Ele reduz o risco relativo de infecções graves em 70%. Seus efeitos colaterais mais freqüentes são cefaléia moderada, febre baixa, e outros sintomas constitucionais, dentro de poucas horas após sua administração. Seu mecanismo de ação ainda não totalmente esclarecido, baseia-se na estimulação do sistema NADPH oxidase defeituoso, agindo particularmente bem nas formas variantes e autossômicas recessivas de DGC.

Dentre as perspectivas de cura, temos o transplante de medula óssea, indicado em casos selecionados, durante a fase estável e livre de infecções da doença. No que pese a dificuldade imposta pela heterogeneidade das mutações que levam ao fenótipo de DGC, seu programa de terapia gênica evoluiu dramaticamente e poderá ser aplicado clinicamente na próxima década.

Deficiência de Glicose-6- Fosfato Desidrogenase

Trata-se de uma anemia hemolítica não esferocítica crônica que lembra os pacientes com doença granulomatosa crônica quando há uma deficiência grave. Ocorre um prejuízo na produção de NADPH, componente essencial da oxidase geradora de superóxido, pela via da hexose monofosfato. A maioria das variantes desta deficiência, entretanto, produz níveis de enzima de 20-50% do normal e não tem evidência de disfunção fagocítica.

Deficiência de Mieloperoxidase

A maioria dos pacientes com esta alteração não apresenta risco aumentado de infecções. Na deficiência completa podem ocorrer infecções fúngicas com maior freqüência. Trata-se de uma doença cuja herança é autossômica recessiva, sendo o defeito primário de fagócito mais freqüente, com uma incidência de 1:2.000, com 50% de deficiência parcial e 50% completa. A deficiência completa manifesta-se devido a defeitos translacionais das proteínas precursoras da mieloperoxidase, resultando na redução da enzima madura nos grânulos primários. A atividade bactericida é comumente normal e a produção de superóxido está normal ou aumentada. Alguns pacientes apresentam defeito na atividade microbicida contra *Candida albicans*. Seu diagnóstico pode ser feito através de citoquímica com procedimentos que envolvem a fixação de peroxidase.

BIBLIOGRAFIA

1. Bellinati-Pires R, Salgado MM, Joazeiro PP, Carneiro-Sampaio MMS. Delayed phagocytosis and bacterial killing in Chediak-Higashi Syndrome neutrophils detected by a fluorochrome assay: ultrastructural aspects. Mem Inst Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro 87:575-581, 1992.
2. Bemiller LS, Roberts DH, Starko KM, Curnutte JT. Safety and effectiveness of long-term interferon gamma therapy in patients with chronic granulomatous disease. Blood Cells Mol Dis 21:239-247, 1995.
3. Berendes H, Bridges RA, Good RA. A fatal granulomatosus of childhood: the clinical study of a new syndrome. Minn Med 40:309-312, 1957.
4. Boxer LA, Hedley-Whyte ET, Stossel TP. Neutrophil actin dysfunction and abnormal neutrophil behavior. N Engl J Med, 291:1093-1099, 1974.
5. Bridges RA, Berendes H, Good RA. A fatal granulomatous disease of childhood. The clinical, pathological, and laboratory features of a new syndrome. Am J Dis Child, 97:387-408, 1959.
6. Calafat J, Kuijpers TW, Janssen H, Borregaard N, Verhoeven AJ, Roos D. Evidence for small intracellular vesicles in human blood phagocytes containing cytochrome b_{558} and the adhesion molecule CD11b/CD18. Blood 81:3122-3129, 1993.
7. Clark RA, Malech HL, Gallin JI et al. Genetic variants of chronic granulomatous disease: Prevalence of deficiencies of two cytosolic components of the NADPH oxidase system. N Engl J Med, 321:647-652, 1989.
8. Condino-Neto A, Muscara MN, Grumach AS, Carneiro-Sampaio MMS, de Nucci G. Neutrophils and mononuclear cells from patients with chronic granulomatous disease release nitric oxide. Br J Clin Pharmacol 35:485-490, 1993.
9. Condino-Neto A, Muscara MN, Grumach AS et al. The effect of recombinant human interferon-gamma therapy on neutrophil and mononuclear cell nitric oxide release from patients with chronic granulomatous disease. J Interferon Cytokine Res, 16:357-364, 1996.

10. Crowley CA, Curnutte JT, Rosin RE et al. An inherited abnormality of neutrophil adhesion: its genetic transmission and its association with a missing protein. N Engl J Med, 302:1163-1168, 1980.
11. Curnutte JT, Orkin SH, Dinauer MC. Genetic disorders of phagocyte function. In: The Molecular Basis of Blood Diseases, edited by Stamatoyannopoulos G, Neinhuis AW, Majerus PW, Varmus H. Philadelphia: W.B. Saunders, 1994, p. 493-540.
12. Curnutte JT, Scott PJ, Mayo LA. Cytosolic components of the respiratory burst oxidase: Resolution of four components, two of which are missing in complementing types of chronic granulomatous disease. Proc Natl Acad Sci USA 86:825-829, 1989.
13. Dinauer MC. The phagocyte system and disorders of granulopoiesis and granulocyte function. In: Hematology of Infancy and Childhood, edited by Nathan DG, Orkin ST. Philadelphia: Saunders, pp. 889-920, 1998.
14. Dinauer MC, Orkin SH, Brown R, Jesaitis AJ, Parkos CA. The glycoprotein encoded by the X-linked chronic granulomatous disease locus is a component of the neutrophil cytochrome b complex. Nature 327:717-720, 1987.
15. Dinauer MC, Pierce EA, Bruns GAP, Curnutte JT, Orkin SH. Human neutrophil cytochrome b light chain (p22-phox). Gene structure, chromosomal location, and mutations in cytochrome-negative autosomal recessive chronic granulomatous disease. J Clin Invest, 86:1729-1737, 1990.
16. El Benna J, Faust LP, Babior BM. The phosphorylation of the respiratory burst oxidase component $p47^{phox}$ during neutrophil activation. Phosphorylation of sites recognized by protein kinase C and by proline-directed kinases. J Biol Chem, 269:23431-23436, 1994.
17. Etzioni A, Harlan JM, Pollack S, Philips LM, Gershoni-Baruch R, Paulson JC. Leukocyte adhesion deficiency (LAD) II: a new adhesion defect due to absence of sialyl Lewis X, the ligand for selectins. Immunodeficiency 4:307-308, 1993.
18. Ezekowitz RAB, Orkin SH, Newburger PE. Recombinant interferon gamma augments phagocyte superoxide production and X-chronic granulomatous disease gene expression in X-linked variant chronic granulomatous disease. J Clin Invest, 80:1009-1016, 1987.
19. Filipovich AH, Shapiro RS, Ramsay NKC et al. Unrelated Donor Bone Marrow Transplantation for Correction of Lethal Congenital Immunodeficiencies. Blood 80: 270-276, 1992.
20. Forrest CB, Forehand JR, Axtell RA, Roberts RL, Johnston RB Jr. Clinical features and current management of chronic granulomatous disease. Hematol/Oncol Clin N Am, 2:253-266, 1988.
21. Gallin JI, Elin RJ, Hubert RT, Fauci AS, Kaliner MA, Wolff SM. Efficacy of ascorbic acid in chediak-Higashi syndrome: studies in humans and mice. Blood, 53: 226-234, 1979.
22. Gallin JI, Fletcher MP, Seligmann BE, Hoffstein S, Cehrs K, Mounessa N. Human neutrophil-specific granule deficiency: A model to assess the role of neutrophil-specific granules in the evolution of the inflammatory response. Blood, 59:1317-1329, 1982.
23. Geha RS, Reinherz E, Leung D, McKee KJJ. Deficiency of suppressor T cells in the hyperimmunoglobulin E syndrome. J Clin Invest, 68:783-791, 1981.
24. Grumach AS, Bellinati-Pires R, Araujo MI, Gonzalez CH, Carneiro-Sampaio MMS. Chronic granulomatous disease of childhood: Differential diagnosis and prognosis. Rev Paul Med, 111 (6): 472-476, 1993.
25. Henderson LM, Chappell JB. NADPH oxidase of neutrophils. Biochim Biophys Acta Bio-Energetics 1273:87-107, 1996.
26. Hill HR. Laboratory aspects of immune deficiency in children. Ped Clin North Am, 27:805-830, 1980.
27. Holmes B, Page AR, Good RA. Studies of the metabolic activity of leukocytes from patients with a genetic abnormality of phagocyte function. J Clin Invest, 46:1422-1432, 1967.
28. Holmes B, Quie PG, Windhorst DB, Good RA. Fatal granulomatous disease of childhood. An inborn abnormality of phagocytic function. Lancet i:1225-1228, 1966.
29. Jacobs JC, Norman ME. A familiar defect of neutrophil chemotaxis with asthma, eczema, and recurrent infections. Pediatr Res 11:732-736, 1977.
30. Jeppson JD, Jaffe HW, Hill HR. Use of recombinant human interferon gamma to enhance neutrophil chemotactic responses in Job syndrome of hyperimmunoglobulin E and recurrent infections. J Pediatr, 118:383-387, 1991.
31. Kenney RT, Malech HL, Epstein ND, Roberts RL, Leto TL. Characterization of the $p67^{phox}$ gene: Genomic organization and restriction fragment length polymorphism analysis for prenatal diagnosis in chronic granulomatous disease. Blood 82:3739-3744, 1993.

32. Klein C, Philippe N, Le Deist F et al. Partial albinism with immunodeficiency (Griscelli Syndrome). J Pediatr 125:886-95, 1994.
33. Kostmann R. Infantile genetic agranulocytopenia: new recessive lethal disease in man. Acta Paediatr Scand, 45:1-78, 1956.
34. Landing BH, Shirkey HS. A syndrome of recurrent infection and infiltration of the viscera by pigmented lipid histiocytes. Pediatrics 20:431-442, 1957.
35. Leiner C. Erythrodermia desquamativa. Br J Child Dis, 5:244-251, 1908.
36. Liese JG, Jendrossek V, Jansson A et al. Chronic granulomatous disease in adults. Lancet 347:220-223, 1996.
37. Margolis DM, Melnick DA, Alling DW, Gallin JI. Trimethoprim-sulfamethoxazole prophylaxis in the management of chronic granulomaotus disease. J Infect Dis, 162:723-726, 1990.
38. Marlin SD, Morton CC, Anderson DC. LFA-1 immunodeficiency disease: definition of the genetic defect and chromosomal mapping of alpha and beta subunits of the lymphocyte function-associated antigen 1 (LFA-1) by complementation in hybrid cells. J Exp Med,164:855-867, 1986.
39. Miller ME, Klobenzer PJ. Leiner's disease and deficiency of C5. J Pediatr 80:879-880, 1972.
40. Miller ME. Pathology of chemotaxis and random mobility. Semin Hematol 12:59-82, 1975.
41. Mouy R, Fischer A, Vilmer E, Seger RA, Griscelli C. Incidence, severity, and prevention of infections in chronic granulomatous disease. J Pediatr, 114:555-560, 1989.
42. Mouy R, Veber F, Blanche S et al. Long-term itraconazole prophylaxis against Aspergillus infections in thirty-two patients with chronic granulomatous disease. J Pediatr, 125:998-1003, 1994.
43. Newburger PE, Ezekowitz RAB, Whitney C, Wright J, Orkin SH. Induction of phagocyte cytochrome b heavy chain gene expression by interferon gamma. Proc Natl Acad Sci USA 85:5215-5219, 1988.
44. Newburger PE, Malawista SE, Dinauer MC et al. Chronic granulomatous disease and glutathione peroxidase deficiency, revisited. Blood 84:3861-3869, 1994.
45. Oliver JM. Cell biology of leukocyte abnormalities-membrane and cytoskeletal function in normal and defective cells: a review. Am J Pathol, 93:221-270, 1978.
46. Palmer SE, Stephens K, Dale DC. Genetics, Phenotype and Natural History of Autosomal Dominant Cyclic Hematopoiesis Am J Med Genetics 66:413-422, 1996.
47. Parkos CA, Allen RA, Cochrane CG, Jesaitis AJ. Purified cytochrome b from human granulocyte plasma membrane is comprised of two polypeptides of 91,000 and 22,000 relative molecular weights. J Clin Invest, 80:732-742, 1987.
48. Patino PJ, Perez JE, Lopez JA et al. Molecular analysis of chronic granulomatous disease caused by defects in gp91-phox. Human Mutation 13:29-37, 1999.
49. Rae J, Newburger PE, Dinauer MC et al. X-linked chronic granulomatous disease: Mutations in the CYBB gene encoding the gp91-phox component of the respiratory burst oxidase. Am J Hum Genet, 62:1320-1331, 1998.
50. Rebuck JW, Crowley JH. A method of studying leukocyte functions in vivo. Ann NY Acad Sci, 59:757-801, 1955.
51. Repine JE, Rasmussen B, White JG. An improved nitroblue tetrazolium test using phorbol myristate acetate-coated coverslips. Am J Clin Pathol, 71:582-585, 1979.
52. Roos D, Curnutte JT. Chronic Granulomatous Disease. In: Primary Immunodeficiency Diseases: A Molecular and Genetic Approach, edited by Ochs HD, Smith CIE, Puck JM. New York: Oxford University Press, p. 353-374, 1999.
53. Roos D, Curnutte JT, Hossle JP et al. X-CGDbase: a database of X-CGD-causing mutations. Immunol Today, 17:5175211996a.
54. Royer-Pokora B, Kunkel LM, Monaco AP et al. Cloning the gene for an inherited disorder — chronic granulomatous disease — on the basis of its chromosomal location. Nature, 322:32-38, 1986.
55. Shyur SD, Hill HR. Recent advances in the genetics of primary immunodeficiency syndromes. J Pediatr, 129: 8-24, 1996.
56. Souid AK. Congenital Cyclic Neutropenia Clin Pediatr (Phila), 34(3):151-155, 1995.
57. Southwick FS, Dabiri GA, Stossel TP. Neutrophil actin dysfunction is a genetic disorder associated with partial impairment of neutrophil actin assembly in three family members. J Clin Invest 82:1525-1531, 1988.
58. Southwick FS, Dabiri GA, Paschetto M, Zigmond SH. Polymorphonuclear leukocyte adherence induces actin polymerization by a transduction pathway which differs from that used by chemoattractants. J Cell Biol, 109:1561-1569, 1989a.

59. Southwick FS, Howard TH, Holbrook T, Anderson DC, Stossel TP, Arnaout MA. The relationship between CR3 deficiency and neutrophil actin assembly. Blood, 73:1973-1979, 1989b.
60. Spritz RA. Chediak-Higashi Syndrome In: Primary Immunodeficiency Diseases: A Molecular and Genetic Approach, edited by Ochs HD, Smith CIE, Puck JM. New York: Oxford University Press, pp. 389-396, 1999.
61. The International Chronic Granulomatous Disease Cooperative Study Group. A controlled trial of interferon gamma to prevent infection in chronic granulomatous disease. N Engl J Med, 324:509-5160, 1991.
62. Weetman RM, Boxer LA. Childhood neutropenia. Ped Clin North Am, 27:361-401, 1980.
63. Wientjes FB, Hsuan JJ, Totty NF, Segal AW. $p40^{phox}$, a third cytosolic component of the activation complex of the NADPH oxidase to contain src homology 3 domains. Biochem J 296:557-561, 1993.
64. Yang KD, Quie PG, Hill HR. Phagocytic System. In: Ochs HD, Edvard Smith CI, Puck JM. Primary immunodeficiency diseases: a molecular and genetic approach, Oxford, New York, 1999, pp. 82-96.

CAPÍTULO 37

Deficiências de Complemento

Michael Kirschfink
Anete Sevciovic Grumach

INTRODUÇÃO

Em fins do século passado, Bordet demonstrou a existência de uma substância sérica, distinta dos anticorpos, que atuava na destruição de bactérias. Observou, ainda, que com o aquecimento a 56°C, esta substância perdia sua atividade, o que não acontecia com os anticorpos. O termo *complemento*© foi introduzido por Erlich e Morgenroth, pois estes autores acreditavam se tratar de uma substância com uma função complementar a dos anticorpos. Desde então, as pesquisas nesta área permitiram a descrição dos vários componentes do sistema complemento, de proteínas reguladoras e, mais recentemente, de seus receptores, além da compreensão sobre mecanismos de interação deste sistema com a imunidade humoral e celular.

A primeira deficiência do sistema complemento no homem foi descrita por Silverstein, em 1960, a deficiência de C2. No ano seguinte, Donaldson e Evans relacionaram o angioedema hereditário à deficiência de inibidor de C1 esterase. Desde então, deficiências de quase todas as proteínas que compõem o sistema complemento foram relacionadas a manifestações clínicas.

O SISTEMA COMPLEMENTO

O complemento é um importante mecanismo efetor da imunidade humoral e mediador da inflamação que ocorre como uma resposta natural do tecido do hospedeiro a qualquer lesão. O sistema complemento consiste de, pelo menos, 30 proteínas atuando em uma reação em cascata, funcionando como proteínas de controle ou receptores celulares. Operam em uma seqüência precisa com a finalidade de eliminar microrganismos invasores. O complemento pode ser ativado por uma das três vias: a via clássica dependente de anticorpos; a via alternativa ou, a via das lectinas MBL/MASP (lectina ligadora de manose/serina protease associada a MBL), mais recentemente descoberta.

A via clássica é um sistema efetor altamente específico que é desencadeado pelo reconhecimento de antígenos estranhos por anticorpos. A ativação da via clássica é iniciada primariamente pela ligação do subcomponente C1q às regiões Fc da IgG ou IgM nos imune complexos. Esta ligação ativa as enzimas de C1: C1r e C1s. Estas, por sua vez, clivam as proteínas do complemento C4 e C2. O fragmento de C4 ligado à superfície, C4b e o fragmento C2a formam um complexo C4bC2a, a enzima C3 convertase. Vírus, DNA, proteína C reativa e membranas mitocondriais podem induzir a ativação independente de anticorpo da via clássica.

A via alternativa é ativada por um grande grupo de ativadores não imunoglobulinas, tais como fungos, lipopolissacarídeos, vírus e células infectadas por vírus. No início da ativação do complemento através da via alternativa, um fragmento de C3 reage com os fatores B e D para formar a C3 convertase (C3bBb). Se o C3b se liga à superfície do hospedeiro, mecanismos regulatórios celulares e solúveis eficientes impedem a ativação posterior. Se há a ligação com substâncias que limitam o controle regulatório, o C3b com um fragmento de fator B, Bb forma uma C3 convertase ligada à superfície. Esta fase produz mais C3b e uma amplificação é gerada resultando na geração de C3b. O C3b ligado à superfície com a C3 convertase forma um complexo trimolecular C4bC2aC3b ou C3bBbC3b, que atua como C5 convertase para clivar a proteína C5 em fragmentos C5a e C5b.O C5b inicia a formação do complexo de ataque à membrana C5b-9 terminal (MAC).

Após a ativação do complemento, peptídeos pró-inflamatórios, como as anafilatoxinas C3a e C5a, são gerados e facilitam uma série de funções biológicas, tais como a quimiotaxia de leucócitos, a degranulação de fagócitos, mastócitos e basófilos, contração da musculatura lisa e aumentam a permeabilidade vascular. Além disso, a geração de radicais tóxicos de oxigênio e a indução da síntese e liberação de metabólitos do ácido aracdônico e citocinas levam à amplificação da resposta inflamatória. Conseqüentemente, o número de leucócitos circulantes aumenta, a aderência de células inflamatórias ao endotélio vascular é promovida e os fagócitos são atraídos ao local da invasão microbiana. Atingindo o foco da infecção original, estas células então reconhecem (através de receptores de complemento), ingerem as partículas recobertas por C3b e destroem os microrganismos invasores. Mecanismos antimicrobianos empregados pelo sistema incluem a neutralização, opsonização, lise direta de patógenos ou células infectadas e a amplificação da resposta inflamatória e imune específica.

Sob condições fisiológicas, a ativação sem controle do complemento é impedida por um grupo de proteínas reguladoras, circulantes no plasma ou expressas nas superfícies celulares. O fator I circulante apresenta uma especificidade por C3b e C4b. O fator H e a proteína ligadora de C4 (C4bp) facilitam e aumentam a clivagem pelo fator I. A vitronectina ou proteína S funciona como inibidora do MAC e o inibidor de C1 (C1 INH) é um importante inibidor de C1r e C1s. Os reguladores de complemento em membrana incluem: a proteína co-fator de membrana (MCP, CD46) que facilita a clivagem de C3b/C4b pelo fator I; proteínas ancoradas em glicosilfosfatidilinositol (GPI), tais como o fator acelerador de decaimento (DAF, CD55) que facilita o decaimento e dissociação das C3 e C5 convertases; a proteína ligadora de C8/fator de restrição homólogo (C8bp/HRF) e CD59 que inibem a citotoxicidade mediada por complemento por restrição à atividade do MAC; receptor de C3b (receptor de complemento 1) mediando o decaimento e a dissociação das C3 convertases e como co-fator para clivagem pelo fator I de C3b nos leucócitos (vide Capítulo 25).

A importância biológica do sistema complemento para a manutenção da defesa do hospedeiro é ilustrada pela acentuada suscetibilidade à infecção e predisposição a doenças observadas em algumas deficiências congênitas ou adquiridas dos componentes do complemento ou proteínas reguladoras do complemento.

DEFICIÊNCIAS DE COMPLEMENTO: CONSIDERAÇÕES GERAIS

Os distúrbios congênitos ou adquiridos envolvendo o sistema complemento estão associados a uma suscetibilidade aumentada a infecções. As deficiências em qualquer mecanismo de defesa do hospedeiro podem levar a infecções microbianas graves, de relevância clínica. Apesar de pacientes com estas deficiências serem muito incomuns, sua identificação e seu estudo detalhado mostraram-se extremamente valiosos. As deficiências das proteínas do complemento são freqüentemente associadas com um estado de imunodeficiência similar ao visto nas deficiências de imunoglobulinas. Estes pacientes sofrem de infecções bacterianas de repetição causadas por microrganimos suscetíveis à opsonização ou lise de complemento (Fig. 37.1).

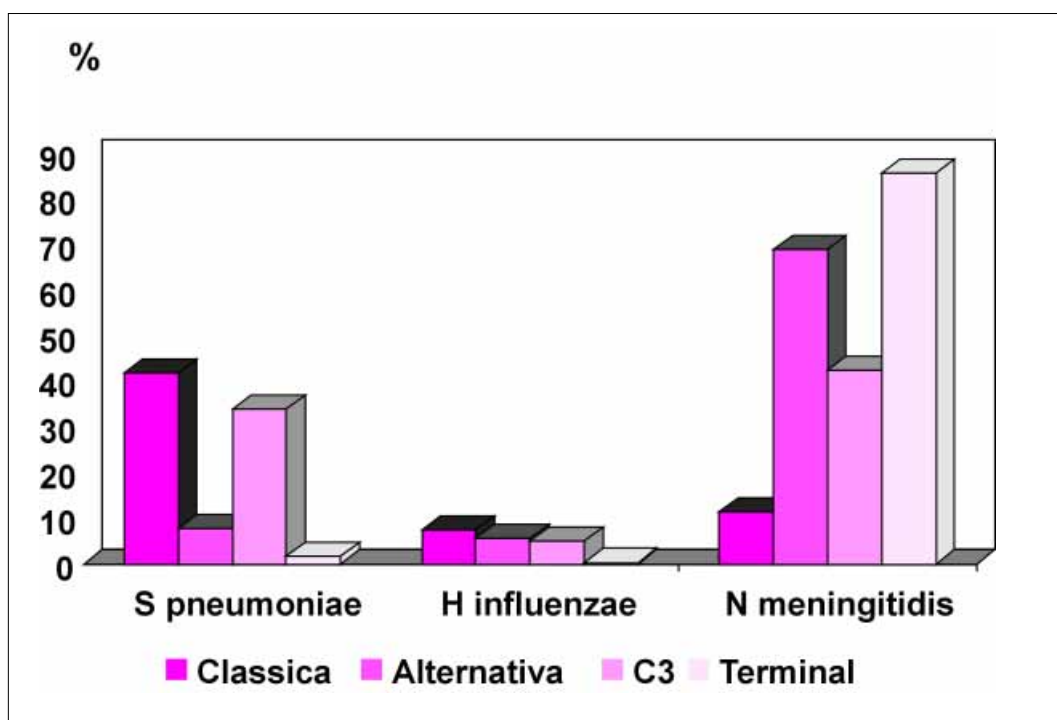



Fig. 37.1 — *Agentes infecciosos envolvidos nas deficiências de complemento (adaptado de Densen, 1997).*

As primeiras descrições de deficiências de complemento no início da década de 1960 não sugeriram uma função protetora para o sistema complemento. Ao contrário, a deficiência da função do inibidor de C1 foi associada ao angioedema hereditário, enfatizando a importância da ativação do complemento para o desenvolvimento dos sintomas inflamatórios, enquanto humanos deficientes de C2, coelhos deficientes de C6 e camundongos deficientes de C5 foram descritos como sadios.

Nos anos 1970, uma variedade de deficiências congênitas e hereditárias do complemento foram relatadas em conjunto com infecções bacterianas graves e, talvez mais surpreendentemente, em pacientes com doenças auto-imunes e que formam complexos imunes. O reconhecimento do complemento como um sistema protetor de importância clínica ocorreu com as descrições de síndromes de deficiência de C3 em pacientes suscetíveis à infecção, com achados semelhantes àqueles com hipogamaglobulinemia, à demonstração de deficiência hereditária de C2 em pacientes com manifestações semelhantes a lúpus eritematoso sistêmico (LES), e aos estudos de deficiência de C3 adquirida devido a fatores nefríticos de C3 em relação a glomerulonefrite.

A prevalência das deficiências de complemento varia nas diferentes populações, mas foi estimada na ordem de 0,03%. Hassig e cols. detectaram 14 indivíduos com níveis de C2 e C4 muito baixos em 40.000 recrutas do exército suíço; Torisu e cols. três deficientes de C4 em 42.000 amostras de soro avaliadas no Japão; Inai e Akagaki (1983) detectaram 67 deficiências de complemento em 52.175 amostras de doadores de sangue, predominando a deficiência de C9.

Considerando-se as imunodeficiências primárias, as deficiências do complemento são as menos comuns, com uma freqüência variável de 1% a 7% dos casos. Como as deficiências de complemento são relativamente incomuns, muitas das informações sobre elas derivaram de uma análise cuidadosa dos casos acumulados. Esta forma de avaliação introduz numerosas oportunidades de viés, como por exemplo, a origem étnica da população estudada é o determinante principal para a prevalência das deficiências do complemento, assim como as doenças

associadas. Especificamente, a deficiência de C_2 ocorre predominantemente em populações caucasianas, nos EUA é estimada em 0,01%, enquanto que raramente é relatada na população japonesa. Similarmente, a incidência anual de doença meningocócica difere entre as várias populações étnicas.

GENÉTICA DO SISTEMA COMPLEMENTO

Defeitos genéticos foram descritos para quase todos os componentes do complemento em humanos, incluindo deficiências de C1q, C1r (e C1s), C4,C2, C3, C5, C6, C7, C8 e C9. Em todos estes casos, os defeitos são transmitidos por herança autossômica recessiva fenotipicamente, e os heterozigotos podem ser detectados, pois seu soro contém aproximadamente metade dos níveis normais dos componentes deficientes determinados por testes imunoquímicos e/ou funcionais. Variantes não funcionais de C1 esterase foram descritas. A deficiência de C8 é incomum nos casos em que a cadeia beta não está co-valentemente associada às cadeias alfa e gama. Assim, deficientes de C8 caucasianos não possuem cadeia beta e deficientes de C8 negros não possuem as cadeias alfa e gama. Ambas as formas têm moléculas de C8 incompletas e não funcionais no soro. A deficiência de C9 possui alta incidência em japoneses. Deficiências genéticas da via alternativa são muito raras. A deficiência de properdina é ligada ao cromossomo X. O modo de herança da deficiência de fator D não está completamente esclarecido.

Defeitos genéticos foram, também, reconhecidos para três proteínas inibidoras do complemento: inibidor de C1, fator I e fator H. A deficiência de inibidor de C1 é herdada como

Tabela 37.1
Deficiências Congênitas do Complemento: Tipo de Herança, Localização Cromossômica e Principais Manifestações Clínicas

Deficiência	*Herança*	*Localização Cromossômica*	*Manifestações Clínicas*
C1q C1r, C1s C4	AR AR AR	1 12 6	Síndrome semelhante a lúpus, doença reumatóide, infecção
C2	AR	6	S. semelhante a lúpus, vasculite, polimiosite, infecção piogênica
C3	AR	19	Infecções piogênicas recorrentes
C5 C6	AR AR	9 5	Infecções por *Neisseriae* e LES
C7	AR	5	Infecções por *Neisseriae*, LES, Vasculite
C8alfa C8 beta C8 gama	AR AR AR	1 1 9	Infecções por *Neisseriae*, LES
C9	AR	5	Infecção por *Neisseriae*
C1 INH	AD	11	Angioedema hereditário
Fator I	AR	4	Infecções piogênicas recorrentes
Fator H	AR	1	Glomerulonefrite, nefrite por IgA, síndrome hemolítico-urêmica
Fator D.	AR	19	Infecções por *Neisseriae*
Properdina	LX	X	Infecções por *Neisseriae*

autossômica dominante. Esta deficiência está associada ao angioedema hereditário ou doença de Quincke. Em 15% dos afetados, o soro contém níveis normais ou elevados de proteínas não funcionais ou imunologicamente com reação cruzada devido a mutações no gene do inibidor de C1 no exon que codifica o sítio ativo.

O cromossomo 1 contém os genes para C1q, C8, C4bp, fator H, CR1, CR2, e DAF, e o cromossomo 12 contém os genes para C1r e C1s. O gene para C3 foi localizado no cromossomo 19, o fator I no cromossomo 4, e C1 (IA) no cromossomo 11. Quatro proteínas do complemento, o isótipo C4A, o isótipo C4B, C2 e fator B, são codificadas pelos genes dentro do complexo de histocompatibilidade principal no cromossomo 6. O gene C4 é duplicado e os dois genes são designados de C4A e C4B; as moléculas de C4A comumente carregam substâncias do grupo sangüíneo Rodgers e o C4B, as substâncias do grupo sangüíneo Chido.

Tabela 37.2
Local da Infecção e Principais Agentes Infecciosos nas Deficiências de Complemento

	Via Clássica	*Via Alternativa*	*C3 (C3, H, I)*	*Via Comum*
Infecção sinopulmonar	58%	25%	57%	4%
Infecção de SNC	23%	39%	28%	72%
Infecção sangüínea	20%	38%	14%	24%
Agente infeccioso	*S. pneumoniae* (40%)	*N. meningitidis* (57%)	*S. pneumonia; N. meningitidis* (78%)	*N. meningitidis; N. gonorrhae* (64%)

Fonte: Densen, 1997.

Polimorfismos genéticos são conhecidos para C4A, C4B, C2, fator B, C3, C6, C8 alfa e C8 beta. Variantes polimórficas de C5, C7, fator D, fator H, fator I e inibidor de C1 são raros.

Indivíduos com defeitos parciais não são deficientes de complemento. Entretanto, o angioedema hereditário é devido à deficiência heterozigota ou disfunção do inibidor de C1. Além disso, as deficiências homozigotas de C4A e C4B podem ter significado patogênico importante.

A Tabela 37.1 mostra as deficiências principais de proteínas circulantes do complemento, a localização cromossômica das proteínas e as principais manifestações clínicas.

DEFICIÊNCIAS DOS COMPONENTES DA VIA CLÁSSICA

A ativação da via clássica promove a opsonofagocitose, a atividade bactericida e a remoção de imunocomplexos. As deficiências dos componentes da via clássica foram relatadas em associação com doenças imunológicas como LES, glomerulonefrite e púrpura anafilactóide. As síndromes de LES tendem a ser atípicas com manifestações cutâneas como a característica mais consistente.

Estes indivíduos também exibem maior suscetibilidade a infecções. Predominam as infecções sinopulmonares de repetição e meningite causadas por organismos encapsulados, especialmente *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* e *Haemophilus influenzae*. Além disso, 19 dos indivíduos com deficiência da via clássica apresentaram, pelo menos, uma infecção documentada por organismos encapsulados; 4% tiveram doença do tecido conectivo e infecção por encapsulados. Uma vez que a maioria dos estudos é procedente de inquéritos de doenças reumatológicas, estas freqüências de infecção podem ser tendenciosas e provavelmente representam uma estimativa aquém da verdadeira freqüência de infecção em uma população. Alguns deficientes de complemento, principalmente crianças, demonstraram suscetibilidade acentuada a infecções bacterianas como único sintoma (Tabela 37.2).

Deficiência de C1q

O componente C1 é um complexo macromolecular de três proteínas plasmáticas, C1qA, C1qB e C1qC, cada uma delas codificada por um de três genes homólogos no cromossomo 1. Um de cada polipeptídeo de C1q (A, B e C) combina-se para formar a subunidade C1q, seis dos quais formam C1q. O componente C1q é o maior e cada uma das seis partes de C1q é capaz de combinar-se com os domínios CH3 da IgM ou CH2 da IgG. Esta ligação com complexos antígeno-anticorpo mantém a sua solubilidade impedindo a macroagregação. Na ausência de C1q, há a agregação rápida e pode ocorrer a precipitação dos complexos antígeno-anticorpo. Quando pelo menos duas das partes de C1q está ligada, o C1r torna-se ativado e cliva C1s. O C1q é membro das famílias das colectinas e é produzido primariamente no fígado e macrófagos.

A deficiência de C1q pode ocorrer com a proteína indetectável ou por uma molécula disfuncional. A apresentação clínica mais comum é o lúpus eritematoso sistêmico, com manifestações semelhantes aos pacientes sem deficiência de complemento. Entretanto, o início dos sintomas pode ser mais precoce e a doença pode ser mais grave. Também foi observada em pacientes com lesões urticariformes e vasculite cutânea, algumas vezes com a detecção de precipitinas contra C1q.

Uma maior freqüência de infecções por organismos piogênicos foi descrita e é decorrente da inabilidade em ativar a via clássica e opsonizar eficientemente as bactérias. Outras imunodeficiências podem associar-se à deficiência de C1q, como a hipogamaglobulinemia ligada ao cromossomo X e a imunodeficiência combinada grave. A meningite purulenta tem sido o processo infeccioso mais freqüentemente associado a esta deficiência.

Deficiência de C1r e C1s

Os genes de C1r e C1s são homólogos e estão proximamente ligados ao cromossomo 12p13. Nas deficiências, comumente, os níveis de C1r estão acentuadamente reduzidos (<1% do normal) e C1s estão a 20-50% do normal. As manifestações clínicas são semelhantes àquelas apresentadas para a ausência de C1q.

Deficiência de C4

O C4 é sintetizado como um único polipeptídeo, proteoliticamente processado em uma proteína madura composta de três cadeias ligadas por pontes dissulfídicas. É evolutivamente ligado ao C3, C5 e alfa2 macroglobulina. Existe na forma de dois isótipos codificados por dois diferentes lócus, C4A e C4B, dentro da região do complexo de histocompatibilidade principal classe III, no cromossomo 6.

A deficiência de C4 foi detectada em vários indivíduos assintomáticos ao se avaliar doadores de sangue. A maioria dos deficientes de C4 tem doenças por imunocomplexos como LES ou glomerulonefrite. À semelhança da deficiência de C1, os sintomas surgem mais cedo e características cutâneas, como fenômeno de Raynaud e úlcera vasculítica, são comuns.

Para que a deficiência total de C4 ocorra, há a necessidade de um defeito nos quatro alótipos de C4. Cerca de 12% a 14% da população geral é heterozigota para o alelo nulo C4AQ0 e 15% a 16% para C4BQ0. As freqüências correspondentes para indivíduos homozigotos para cada alelo nulo são 1% para C4AQ0 e 3% para C4BQ0. Há algumas manifestações clínicas da deficiência isolada de C4A ou C4B. Por exemplo, uma prevalência 10 vezes maior de deficiência homozigota de C4A foi descrita em pacientes com LES que em indivíduos normais. Um estudo de deficiência de C4B mostrou que esta pode associar-se à meningite bacte-

riana causada por *Haemophilus influenzae* em crianças pequenas. Estes achados parecem sugerir que C4A estaria envolvido com a formação de imunocomplexos, enquanto que o C4B estaria relacionado mais eficientemente a polissacarídeos tais como estão presentes nas superfícies bacterianas. A atividade quimiotática, opsônica e a produção de anticorpos podem estar afetados nestes pacientes.

DEFICIÊNCIA DE C2

O gene para C2 é muito próximo ao do fator B, no complexo de histocompatibilidade principal da região classe III. O C2 é uma serinoprotease muito semelhante ao fator B, produzida em hepatócitos, macrófagos e fibroblastos.

A deficiência de C2 é a mais comum das deficiências de complemento, com uma prevalência estimada de 1/10.000 indivíduos. Aproximadamente 40% dos pacientes com deficiência de C2 desenvolvem LES ou lúpus discóide e alguns indivíduos são assintomáticos. Foi demonstrado que pacientes deficientes de C2 com LES apresentam imunocomplexos que contêm quantidades aumentadas de C4 e falta C3. Na ausência de C3, os imunocomplexos não são clareados eficientemente. Apesar dos pacientes com deficiência de C2 expressarem características de lúpus, a nefrite grave, cerebrite e a artrite agressiva são menos comuns do que em pacientes sem deficiência de complemento, assim como é menor a incidência de anticorpos antinucleares e antiDNA. Outras doenças reumáticas foram descritas na deficiência de C2, incluindo glomerulonefrite, dermatomiosite, purpura nafilactóide e vasculite.

Sjoholm e col. verificaram em 17 deficientes de C2, 11 com infecções bacterianas graves, enquanto que somente seis deles apresentavam LES ou vasculite cutânea. As infecções bacterianas vistas em pacientes com deficiência de C2 são comumente sistêmicas (sepse e meningite) por microrganismos encapsulados (pneumococos e *H. influenzae*), sendo mais comuns na criança. São decorrentes de uma opsonização prejudicada e alguns deficientes de C2 apresentam produção prejudicada de anticorpos funcionais, o que contribui para uma maior suscetibilidade a infecções.

Tabela 37.3
Defeitos Funcionais nas Deficiências de Complemento

Via clássica	Menor ativação do complemento Redução do metabolismo dos complexos imunes Prejuízo da resposta imune
Via alternativa	Menor ativação do complemento
C3	Redução da opsonização e fagocitose Menor capacidade bactericida Redução da quimiotaxia Prejuízo da resposta imune Redução do metabolismo dos complexos imunes
Via comum	Redução da quimiotaxia Menor capacidade bactericida

Um relato recente descreveu um homem japonês com deficiência homozigota de C2, heterozigota de C9 e neutropenia idiopática crônica. Esta associação entre uma deficiência de complemento e esta neutropenia parece ser o primeiro caso. Este relato também confirma a existência de deficiência de C2 na população japonesa. Ainda, o C9 é deficiente em apenas

0,086% dos japoneses, que são ocasionalmente acometidos por doenças infecciosas, virais e imunes, e a possibilidade de uma alteração genética de C2 ocorrer coincidentemente com deficiência de C9 não é alta. No Japão, a neutropenia idiopática crônica grave é muito rara. Assim, o aparecimento simultâneo de deficiência de C2, C9 e neutropenia idiopática crônica em um indivíduo pode não ser coincidente e sugere-se uma possível relação entre eles. Entretanto, o mecanismo pelo qual estes distúrbios imunológicos ocorrem em indivíduos deficientes de C2 não é conhecido. Não se pode descartar que a deficiência de C2 esteja ligada a algumas alterações genéticas na região do MHC classe III e que pode estar relacionada com neutropenia idiopática crônica. Entretanto, não está claro se os genes que controlam a maturação do neutrófilo estão na região MHC classe III.

Síndromes com Deficiência de C3

O C3 é o mais abundante dos componentes do complemento no plasma, codificado pelo gene 19 e produzido como um único polipeptídeo que é processado para formar duas cadeias ligadas por pontes dissulfídicas. A maioria do C3 sérico é produzida no fígado, mas é também gerada por células endoteliais, células tubulares renais, endométrio, linfócitos e neutrófilos. O C3 participa de numerosos mecanismos efetores responsáveis pela inflamação e defesa do hospedeiro. Conseqüentemente, não é surpreendente que a deficiência de C3 leve a distúrbios múltiplos e graves, incluindo doença por imunocomplexo, resposta imune prejudicada, quimiotaxia prejudicada, opsonofagocitose reduzida e atividade bactericida sérica anormal (Tabela 37.3).

Estes indivíduos têm uma suscetibilidade a infecções graves e de repetição causadas primariamente por organismos encapsulados, que apresentam as primeiras manifestações muito cedo. De todos os pacientes com esta deficiência, 79% apresentaram, pelo menos um episódio de infecção bacteriana, particularmente sinopulmonar, bacteriemia ou meningite.

Assim como nas deficiências de componentes da via clássica, estes indivíduos apresentam risco aumentado de doença reumatológica, 79% apresentando um quadro de lúpus ou vasculite sistêmica. As lesões renais são uma glomerulonefrite membranoproliferativa com proliferação de células mesangiais, uma matriz mesangial aumentada e um depósito elétron denso tanto no mesângio como nos subendotélios capilares.

A deficiência de proteínas controladoras da via alternativa, fator I ou fator H, leva ao hipercatabolismo de C3 e deficiência secundária de C3. Fatores H e I são primariamente responsáveis pela regulação negativa da fase fluida na C3 convertase da via alternativa. Na ausência de uma destas proteínas, a formação espontânea da C3 convertase continua, levando ao consumo de C3 e sua depleção. Os fatores I e H são codificados pelos genes nos cromossomos 4q e 1, respectivamente.

A característica clínica mais consistente da deficiência de fator I é uma maior suscetibilidade à infecção, com infecções por *Neisseriae* descritas em metade dos pacientes. Embora este consumo predisponha a síndromes por imunocomplexos, as doenças reumáticas não são uma característica proeminente na deficiência de fator I. A glomerulonefrite é comum em pacientes com deficiência de C3 ou fator H e não foi descrita na deficiência de fator I. Provavelmente, a pequena quantidade residual de C3 no soro destes indivíduos parece reduzir o risco destas doenças.

A glomerulonefrite, nefropatia por IgA e síndrome hemolítico-urêmica foi descrita em deficientes de fator H. Alguns deficientes de fator H assintomáticos foram descritos.

DEFICIÊNCIAS DOS COMPONENTES DA VIA ALTERNATIVA

O *fator B*, como o C2, carrega um sítio enzimático ativo para subseqüente clivagem de C3 e C5 e é expresso primariamente nos hepatócitos e monócitos. O paciente descrito havia apre-

sentado meningococcemia e uma leve redução na atividade da via clássica e ausência de atividade da via alternativa.

O *fator D* cliva o fator B para gerar a C3 convertase da via alternativa, C3bBb. Este fator não é sintetizado no fígado e é encontrado em adipócitos, células musculares, pulmões e monócitos/macrófagos. A deficiência do fator D do complemento foi relatada em três pacientes e encontrou-se infecções por *Neisseriae* de repetição. A herança é provavelmente autossômica recessiva, porém, um modo de herança ligado ao X não pode ser totalmente excluído. A deficiência incompleta de fator D foi previamente encontrada em gêmeos monozigotos que na vida adulta relatavam ter apresentado infecções de trato respiratório superior e inferior desde a infância.

O gene da *properdina* é o único gene do complemento localizado no braço curto do cromossomo X. A properdina é sintetizada por monócitos, hepatócitos e células T e é um grânulo secundário em neutrófilos. Em algumas famílias de afetados, a properdina é indetectável, em outras podem ter níveis de até 10% do normal e, ainda, podem ter níveis normais, mas a proteína é não funcionante.

Através de uma ligação não co-valente, a properdina estabiliza a C3 convertase da via alternativa e apesar deste efeito ser relativamente modesto *in vitro*, indivíduos com deficiência de properdina exibem uma acentuada propensão para infecções por microrganismos encapsulados, especialmente *N. meningitidis* principalmente sorogrupos W-135 e Y. Das 53 pessoas com deficiência ou disfunção de properdina, 45% apresentavam doença meningocócica comprovada e 6% morreram em decorrência desta infecção. Acredita-se que o número de casos letais seja subestimado, pois poucos pacientes têm sido investigados para função de complemento. Considerando-se outros 16 familiares destes deficientes de properdina que faleceram por infecção fulminante, assume-se que 69 casos de deficiência de properdina foram descritos, com um índice de óbito de 28%. De 21 pacientes com doença meningocócica comprovada, a idade média na época da infecção foi de 14 anos; antes dos 18 anos em 81% dos casos. Os pacientes com deficiência de properdina não parecem ter a mesma propensão para doenças reumatológicas que indivíduos com deficiências da via clássica ou de C3, porém casos isolados de LES e lúpus discóide foram descritos.

DEFICIÊNCIA DA LECTINA LIGADORA DE MANOSE

A lectina ligadora de manose (MBL), também referida como proteína ligadora de manose (MBP), é capaz de ativar tanto as vias clássica como a alternativa. Altera a sua conformação pela ligação a carboidratos encontrados em patógenos e torna-se funcionalmente ativa. A estrutura da MBL é similar a de C1q, com uma região semelhante a colágeno estabilizada por pontes dissulfídicas e um domínio de carboidrato de reconhecimento dependente de cálcio.

A deficiência de MBL está associada a uma freqüência aumentada de infecções em adultos e em crianças. Foi encontrada uma maior freqüência em pacientes com LES. Considerando-se o seu envolvimento na via alternativa, não é surpreendente que indivíduos deficientes em MBL tenham maior risco de processos infecciosos.

DEFICIÊNCIAS DOS COMPONENTES TERMINAIS DO COMPLEMENTO

Como um mecanismo efetor principal da cascata do complemento, o complexo de ataque à membrana é responsável pela atividade bactericida sérica dependente de complemento. Evidências recentes sugerem que também pode participar da lesão tecidual em várias doenças. Talvez, por esta razão, uma pequena porcentagem (aproximadamente 5%) dos indivíduos relatados com deficiência dos componentes tardios do complemento (DCTC) tenha evidência de doença reumatológica ou por imunocomplexo.

A infecção sistêmica de repetição causada por *N. meningitidis* ou *N. gonorrhoeae* é a única manifestação clínica associada à deficiência homozigota de C5, C6, C7 ou C8. Comparando-se com a freqüência na população americana, a DCTC aumenta o risco de doença meningocócica em 8.000 vezes. Como na deficiência de properdina, a idade mediana da primeira infecção por *Neisseriae* é na segunda década de vida, uma diferença significante da população geral e dos indivíduos com deficiências de componentes clássicos do complemento.

Deficiência de C5

O C5 consiste de cadeias alfa e beta de polipeptídeos transcritas de um único gene no braço longo do cromossomo 9. A maior fonte de C5 sérico é o fígado, embora macrófagos, pulmão, intestino e linfócitos também o produzam. Cerca de 30 pacientes com deficiência de C5 foram descritos, com atividade hemolítica diminuída e muito pouca atividade funcional de C5.

O quadro clínico mais representativo é uma maior suscetibilidade a infecções por *Neisseriae*, destacando-se as meningites meningocócicas, embora infecções gonocócicas também ocorram.

Deficiência de C6

O C6 é a única glicoproteína de cadeia simples mapeada no cromossomo 5, próximo aos genes para C7 e C9. A deficiência de C6 foi descrita em cerca de 100 casos, com duas formas caracterizadas: deficiência subtotal de C6 com 1% a 2% dos níveis antigênicos séricos normais e deficiência total de C6, mais freqüente em sul-africanos. Na deficiência subtotal de C6, a proteína encontra-se alterada, porém mantém a capacidade de ser incorporada ao complexo de ataque à membrana (MAC), onde mantém a atividade lítica em certo grau. Nenhum dos pacientes com deficiência subtotal apresentava infecções e esta associa-se à deficiência subtotal de C7.

Os indivíduos com deficiência total de C6 não possuem atividade bactericida e apresentam-se com infecções meningocócicas adquiridas por via sangüínea. Raramente são descritas infecções gonocócicas e poucos pacientes foram identificados com LES. Não está esclarecido se a associação com LES é fortuita ou tem uma base fisiopatológica.

Deficiência de C7

O gene para C7 está ligado ao de C6 e C9 e à semelhança de C6 foi descrita uma deficiência subtotal e total de C7. As infecções por *Neisseriae* ocorreram em cerca de 60% dos casos relatados, entretanto, o LES, artrite reumatóide, pioderma gangrenoso e escleroderma foram também descritos.

Deficiência de C8

A molécula de C8 é composta por duas subunidades, a alfa-gama e a beta, e as deficiências hereditárias podem envolver qualquer subunidade. A deficiência de C8 alfa-gama é encontrada em pacientes negros ou de origem hispânica, enquanto todos os casos bem documentados de deficiência de C8 beta ocorrem em caucasianos. A meningite meningocócica e as infecções gonocócicas disseminadas predominam como expressão clínica da deficiência de C8, refletindo a dificuldade em gerar a atividade citolítica.

Deficiência de C9

O C9 é uma glicoproteína com homologia ao C8α, C8β, C6 e perfurina e o gene localiza-se próximo aos genes de C6 e C7, no cromossomo 5. A associação entre deficiência de C9 e

Tabela 37.4 Classificação das Deficiências de Inibidor de C1 Esterase			
Angioedema	*Função de C1 INH*	*Proteína C1 INH*	*Causa*
Hereditário			
Tipo I	Reduzida	Reduzida	Síntese insuficiente
Tipo II	Reduzida	Nl ou aumentada	Proteína disfuncional
Tipo III	Reduzida	Nl ou aumentada	C1 INH ligado a proteína
Adquirido			
Tipo I	Diminuída	Diminuída	Hipercatabolismo
Tipo II	Diminuída	Nl	Auto AC contra C1 INH

infecção por *Neisseriae* não é tão intensa como na deficiência de C5-C8. Indivíduos com deficiência total de C9 exibem atividade bactericida e hemolítica retardadas, mas presentes *in vitro*. A deficiência de C9 é muito comum na população japonesa, é freqüentemente assintomática e vários achados sugerem que a deficiência seja um fator de suscetibilidade para o desenvolvimento da doença meningocócica.

DEFICIÊNCIA DE PROTEÍNAS REGULADORAS DO SISTEMA COMPLEMENTO

DEFICIÊNCIA DE INIBIDOR DE C1 ESTERASE (C1 INH)

O C1 INH é uma glicoproteína codificada no cromossomo 11 e inativa *in vitro* uma série de proteases incluindo C1r e C1s, serino protease associada à proteína ligadora de manose (MASP), calicreína, fatores de coagulação XIIa e XIa, plasmina e ativador de plasminogênio tecidual. Entretanto, sua função principal é a regulação do sistema complemento (C1r e C1s) e do sistema de formação de cininas (fator XII e calicreína). Pode ter uma função reguladora sobre a coagulação e fibrinólise, mas é menos importante nestes sistemas. Seu envolvimento na regulação da ativação das vias das lectinas ainda não foi analisado (Fig. 37.3).

Há duas formas principais de deficiência de C1 INH e ambas são de herança autossômica dominante (Tabela 37.4). O fenótipo pode manifestar-se em heterozigotos devido ao catabo-

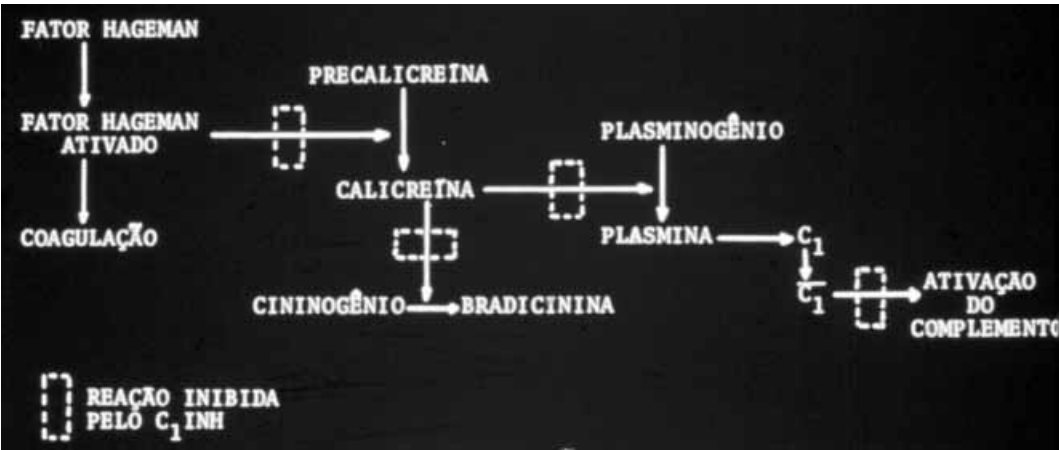



Fig. 37.2 — *Pontos de ação do C1 esterase.*

Tabela 37.5 Tratamento da Deficiência de Inibidor de C1 Esterase (C1 INH)			
Agente	*Dose*	*Mecanismo*	*Efeitos Colaterais*
Andrógenos atenuados		Anabólicos para o gene de C1 INH	Virilização/hepatite
Stanazolol	1 a 4mg/dia		
Danazol	50-400mg/dia		
Antifibrinolíticos		Inibe o plasminogênio	Trombose vascular/mionecrose
Ác. ε aminocapróico	7 a 10g/dia		
Ác. tranexâmico	1 a 2g/dia		
Concentrado de C1 INH	500 a 1.000U/5 dias	Reposição passiva	Ausente
Plasma fresco	250 a 500ml/1 a 2 dias	Reposição passiva	Infecção reação transfusional

lismo aumentado da proteína normal. Pacientes com angioedema hereditário (AH) apresentam 30% dos níveis circulantes normais de C1 INH em vez dos 50% esperados. O catabolismo também está aumentado e, em alguns pacientes, a síntese está diminuída. Os níveis séricos reduzidos de C1 INH são aparentemente insuficientes para inibir a ativação da cascata de coagulação por traumas menores. A ativação do fator Hageman e da calicreína gera substâncias vasoativas que produzem angioedema. Aumentos dos níveis séricos a 40-50% do normal são comumente suficientes para impedir episódios de angioedema (Fig. 37.4).

O angioedema hereditário é caracterizado pelos episódios agudos de repetição de edema localizado na pele e mucosa, afetando principalmente as extremidades, face, laringe e trato gastrointestinal. O edema cutâneo não é pruriginoso e não é doloroso. Placas eritematosas podem estar presentes, lembrando o eritema *marginatum*, e podem estar presentes ou ausentes

Fig. 37.4 — *Paciente com angioedema hereditário.*

durante os episódios de edema. O envolvimento do trato gastrointestinal está associado com dor abdominal aguda, náuseas, vômitos e, menos freqüentemente, diarréia. Estas alterações intestinais podem ser confundidas com abdome agudo e levar a um procedimento cirúrgico desnecessário. O edema de laringe é a manifestação mais grave e, antes da terapia, 25-30% dos pacientes morriam em decorrência deste quadro. Os ataques são desencadeados por trauma, doença ou estresse, mas também podem ocorrer na ausência de qualquer fator desencadeante. O edema dura cerca de 24 a 72 horas (Fig. 37.4). Os sintomas instalam-se mais comumente na infância e agravam-se na adolescência, tendendo a melhorar da quinta à sexta décadas de vida. Há uma tendência a piorar durante os ciclos menstruais e melhorar do segundo ao terceiro trimestres da gestação. Esta observação é interessante, em vista do fato de que os níveis de C1 INH em mulheres sem AH reduzem-se durante a gestação e com o uso de contraceptivos orais. O LES foi descrito em dois pacientes com AH sugerindo que deficiências secundárias de C2 e C4 devido ao consumo podem predispor a doenças por imunocomplexos em alguns pacientes.

A freqüência e gravidade dos ataques individuais não são sempre previsíveis e, por esta razão, a profilaxia a longo prazo com esteróides atenuados é recomendada. Andrógenos como stanazolol e danazol são efetivos e atuam aumentando a transcrição de C1 INH. Outra classe de medicamentos utilizada para profilaxia é de agentes antifibrinolíticos. Os ácidos tranexâmico e epsílon aminocapróico atuam na geração de bloqueadores da plasmina. Apesar de sua ação ser menos potente, seus efeitos colaterais também são menores, por isto são utilizados na infância. O ácido tranexâmico pode ser utilizado durante os ataques, entretanto, seu uso é restrito a situações com risco de vida. A epinefrina, anti-histamínicos e corticosteróides não atuam nestes pacientes. Quando a profilaxia a curto prazo for necessária por procedimentos cirúrgicos ou dentários, os andrógenos atenuados, antifibrinolíticos, plasma fresco e concentrado de inibidor de C1 esterase foram usados com bons resultados (Tabela 37.5).

Deficiência de C4bp

O C4bp liga-se ao C4b e acelera o decaimento de C4b2a, funciona como co-fator para inativação do fator I de C4b. É sintetizado no fígado e, também, atua no sistema de coagulação por ligar-se à proteína S e inativá-la. Somente um paciente com deficiência de C4bp foi relatado e não se identificou um defeito genético específico. Este paciente apresentava angioedema, vasculite cutânea e artrite. A ativação da via clássica neste paciente resultou em maior consumo de C3, menor inibição de C4b2a e a maior produção de C3a e C5a levou ao angioedema.

As deficiências de fatores I e H foram descritas com as síndromes de deficiência de C3 e a deficiência de properdina foi descrita com as deficiências de via alternativa.

DEFICIÊNCIAS DE RECEPTORES DE COMPLEMENTO E PROTEÍNAS DE MEMBRANA

A expressão diminuída de *CR1 (receptor de complemento 1)* em eritrócitos e outros tipos celulares foram descritos em pacientes com LES e estimularam uma investigação extensa da função de CR1 em relação aos eventos patogênicos na doença por imunocomplexo. A redução de CR1 também foi encontrada em outra doença, incluindo artrite reativa por *Yersinia enterocolitica*. Pacientes com LES também apresentam a expressão de CR2 diminuída em linfócitos B. As evidências sugerem que estas deficiências são adquiridas através de mecanismos relacionados à doença.

O fator acelerador de decaimento (CD55 ou DAF) é uma proteína de controle das vias clássica e alternativa, ancorada nas membranas de eritrócitos, linfócitos, granulócitos, endotélio e epitélio. Sua principal função é proteger as células da citólise mediada por complemento, mas também tem uma função na ativação da célula T. A deficiência de DAF não está associada com hemólise espontânea, embora eritrócitos deficientes em DAF sejam moderadamente suscetíveis à hemólise quando o complemento é ativado pela via clássica. Em pacientes com he-

moglobinúria paroxística noturna, uma proporção de eritrócitos é suscetível à lise mediada por complemento devido à deficiência de DAF e de outros fosfolípides ancorados a proteínas de membrana. O defeito é causado por mutação somática das células formadoras de sangue.

O CD 59 (inibidor de membrana da lise reativa) está ancorado em eritrócitos, leucócitos e células endoteliais, onde impede o ataque intravascular do complemento. Um paciente com deficiência de CD59 foi descrito e difere da hemoglobinúria paroxística noturna, que é uma deficiência adquirida de todas as proteínas glicosil fosfatidil inositol de superfície celular (CR1, CD59, CD55).

DEFICIÊNCIA DE COMPLEMENTO E MENINGITE

A doença meningocócica é uma manifestação presente em uma fração significante dos casos relatados em todos os tipos de deficiências do complemento. Nas deficiências dos primeiros componentes, o meningococo divide a sua ocorrência com o pneumococo e com o *H. influenzae*. Ao contrário, é virtualmente a manifestação clínica isolada na deficiência de properdina e DCTC. Considerando-se esta predisposição, os estudos destas deficiências fornecem importantes subsídios para o envolvimento do complemento na patogênese da doença meningocócica.

O sistema complemento tem uma função importante na defesa do hospedeiro contra bactéria. O C3 promove a fagocitose da bactéria e o complexo de ataque à membrana (C5-C9) gera a atividade bactericida no soro. Assim, indivíduos com deficiência de um componente (C1, C2, or C4) da via clássica de ativação do complemento ou com deficiência de C3 apresentam um risco aumentado de adquirir infecções devido a patógenos bacterianos, incluindo *Neisseria meningitidis*.

Pacientes que adquiriram deficiências de complemento devido a anticorpos auto-imunes contra os componentes do complemento ou uma doença crônica levando ao *turnover* aumentado dos componentes do complemento também têm risco aumentado de infecções bacterianas. Deficiências na via alternativa (fator D, fator H ou properdina) e na via terminal (C5, C6, C7, C8 ou C9) do sistema complemento estão especificamente associadas com infecções (meningite e sepse) devido a *N. meningitidis*.

A *N. meningitidis* é o patógeno mais freqüentemente isolado de pacientes com meningite bacteriana. Os sorogrupos meningocócicos são definidos por seus polissacárides capsulares. Os sorogrupos B e C representaram 96% das cepas isoladas de meningococo em pacientes com meninigite na Holanda, em 1990. A meningite causada por meningococo não agrupável ou *Moraxella* relacionada a *Neisseria* e *Acinetobacter* é relativamente rara. As espécies de *Mo-*

Tabela 37.6
Meningite Meningocócica em Pacientes com Deficiência das Proteínas da Via Comum (C5-C9) em Relação aos Indivíduos Normais

Características Clínicas	*Indivíduos Normais*	*Deficientes*
Idade média da infecção	3 anos	14-17 anos
Infecção < 5 anos	58%	10%
Fator de risco	Falta de Ac protetor	Menor capacidade bactericida
Sorogrupos de *N. meningitidis*	Comuns	Y, W135
Infecções de repetição	Incomum	Comum
Recidiva da doença < 1 mês	Incomum	Comum
Mortalidade		10 vezes menor

raxella e *Acinetobacter* estão incluídas na família das *Neisseriaceae*. As espécies de *Moraxella* não são freqüentemente encapsuladas. Foi questionado se a *Acinetobacter* deveria ser classificada nesta família. Relatos prévios indicam que infecções por *Moraxella* e *Acinetobacter* geralmente ocorrem em pacientes com imunidade defeituosa e são considerados patógenos oportunistas.

Os meningococos não agrupáveis não produzem polissacarídeos capsulares ou somente o produzem em pequenas quantidades. Indivíduos com deficiência de C5 a C9 não têm atividade bactericida sérica mediada por complemento, um mecanismo básico contra os meningococos não agrupáveis. Se as espécies de *Moraxella* e *Acinetobacter*, habitantes comuns da pele e mucosas humanas, são sensíveis à atividade bactericida mediada por complemento é desconhecido.

Fijen e col. (1993) investigaram a prevalência das deficiências de complemento entre pacientes com meningite por meningococos não agrupáveis, *Moraxella* e *Acinetobacter*. Dois em seis pacientes com meningite por meningococo não agrupável apresentavam deficiência do complemento. Dois outros pacientes com *shunt* ventriculoatrial e infecção por *Moraxella* e *Acinetobacter* apresentavam hematúria, com baixos níveis de C1, C4, C2 e C3 e uma ligação de C1q, positiva, é compatível com nefrite. Estes achados foram sugestivos de deficiência adquirida de complemento, entretanto não se confirmou se os baixos níveis do complemento predispuseram às infecções ou se a meningite levou ao consumo destes componentes. Entretanto, a ocorrência de meningite por *M. osloensis* em paciente deficiente de C8 beta favorece a hipótese de que os baixos níveis de complemento, adquiridos ou congênitos, aumentam o risco de meningite por estes organismos. Por esta razão, a recomendação que tais pacientes deveriam ser testados para deficiência de complemento parece ser justificada.

A doença meningocócica em indivíduos com DCTC demonstra várias diferenças importantes da população geral (Tabela 37.6). Primeiro, a freqüência de doença meningocócica na população americana é de 0,0072%, enquanto é de 9-58% em indivíduos deficientes de C9 e C5 a C8, respectivamente, com risco maior de 1.000 a 10.000 vezes de infecção.

Segundo, indivíduos com DCTC são infectados por sorogrupos incomuns de meningococo mais freqüentemente do que pessoas normais. Além do defeito bactericida, estes achados traduzem um grau adicional de dificuldade para pessoas com DCTC em eliminar estas cepas comparando-se com aquelas que comumente causam infecções na população em geral. Incidentalmente, este achado pode ser devido, em parte, a uma propensão destes sorogrupos incomuns causarem doença em indivíduos mais velhos.

Terceiro, indivíduos com DCTC apresentam sua infecção meningocócica inicial com idade média maior do que indivíduos normais (17 e três anos respectivamente). Assim, a maioria das pessoas deficientes passa pelo período de maior risco de infecção para indivíduos normais para somente desenvolver infecção na segunda década. Este paradoxo é parcialmente explicado pelo fato de que indivíduos deficientes são suscetíveis durante toda a vida, enquanto que indivíduos normais estão sob risco somente no início da vida. Parece que fatores não identificados contribuem para a suscetibilidade destes indivíduos na vida tardia.

Quarto, a mortalidade associada com doença meningocócica varia entre 10% e 19% na população americana, mas é somente de 1,5% a 2,4% nas pessoas com DCTC. A doença meningocócica é um paradigma para sepse por gram-negativos. Inicialmente, a endotoxina meningocócica (lipooligossacáride ou LOS) estimula numerosas respostas do hospedeiro incluindo ativação do complemento, liberação de citocinas e infiltração por células inflamatórias. Com o progresso da doença, as características proeminentes tornam-se aquelas do dano endotelial e coagulopatia de consumo. Vários fatores, ainda não substanciados, podem contribuir para uma mortalidade menor em pacientes deficientes: 1) menor inóculo de organismo necessário para causar doença; 2) baixas concentrações de endotoxina plasmática; 3) doença mais leve, e 4) menor lesão tissular.

Quinto, a doença meningocócica de repetição é rara em indivíduos deficientes de properdina e normais. Este achado sugere que a infecção prévia fornece anticorpos específicos e reativos cruzadamente a *Neisseria* nestas pessoas. Estes anticorpos podem ativar a via clássica e impedir a repetição através da opsonofagocitose dirigida por C3 ou atividade bactericida sérica. Ao contrário, a doença recorrente é comum (44%) em pessoas com deficiência de C5-C8, sugerindo que a imunidade não ocorre na infecção inicial, apesar da fagocitose mediada por C3b intacta. Esta análise indica que cada episódio de infecção é um evento independente e a infecção prévia não altera o risco de nova infecção nestes pacientes.

Apesar de não impedir a doença, a imunidade adquirida poderia melhorar a gravidade da infecção subseqüente. Isto poderia explicar a mortalidade reduzida nos indivíduos com DCTC. Entretanto, Platonov e Beloborodov observaram que a infecção prévia não influenciava a gravidade de infecções subseqüentes em indivíduos com DCTC. Além disso, os poucos óbitos que ocorreram em pacientes com DCTC e doença meningocócica não foram confinados à infecção inicial. Assim, a ocorrência e gravidade da doença meningocócica em pacientes com DCTC parecem ser completamente independentes da doença anterior.

DETECÇÃO DAS DEFICIÊNCIAS DE COMPLEMENTO

A investigação diagnóstica do sistema complemento é comumente restrita à dosagem de algumas proteínas do complemento, tais como C3 e C4; o que implica que deficiências de complemento raras, mas clinicamente importantes, não sejam detectadas. Ensaios simples para avaliação da função do complemento são necessários para o diagnóstico. Sistemas de ensaios hemolíticos são comumente usados com este fim e procedimentos simplificados disponíveis para investigações em grande escala de pacientes têm sido descritos. Por outro lado, a análise de complemento tende a ser restrita a poucos laboratórios especializados e o desenvolvimento de métodos alternativos baseados em tecnologias mais largamente empregadas devem ser considerados (ver Capítulo 29).

TRATAMENTO

A maioria das deficiências do complemento é tratada através da abordagem das manifestações específicas de cada caso e não há terapêutica específica que restaure as funções do complemento. As doenças auto-imunes são tratadas da mesma forma que aquelas sem deficiências de complemento e as infecções de repetição são medicadas agressivamente. Alguns pacientes podem se beneficiar de antibioticoterapia profilática ou da infusão de plasma em quadros agudos.

Não há uma estratégia universalmente aceita para impedir a recorrência de infecções por *Neisseriae* em pessoas deficientes de complemento. Em alguns pacientes com DCTC, uma única vacinação tetravalente causa um aumento nos anticorpos antimeningocócicos contra todas as quatro cepas de *Neisseria meningitidis* (A, C, Y, W135). Entretanto, não está claro com que extensão estes anticorpos são protetores contra infecções meningocócicas. Ross e col. mostraram que após duas vacinações com vacina meningocócica divalente A-C, o soro de um paciente deficiente C8 beta (que havia apresentado quatro episódios prévios de infecção meningocócica, incluindo uma com cepa Y), apresentou uma opsonização melhorada aos meningococos A e C em um ensaio de morte neutrofílica.

Considerando-se as pessoas com DCTC, 57% contrairão meningococcemia ou meningite, pelo menos uma vez, e aproximadamente 40% terão mais do que uma infecção. Isto contrasta com uma freqüência muito baixa (0,0072%) e índice de recorrência (0,34%) de infecção meningocócica na população geral, segundo estudos americanos. Uma vez que a infecção por meningococo de sorogrupos, outros além do grupo B, é relativamente mais comum em indivíduos com DCTC, a vacinação com a vacina meningocócica tetravalente pode ser uma opção profilática potencial.

O mecanismo de aumento da morte fagocítica após a vacinação não está completamente claro, apesar da ativação do sistema complemento via ligação do meningococo com seu anticorpo específico e a formação de opsoninas, especialmente C3b, possam ser uma explicação razoável. Biselli e col. sugeriram que anticorpos contra antígenos capsulares meningocócicos depositam C3 em um local exposto da cápsula polissacarídica do organismo. Anticorpos e C3 depositados podem promover a ingestão de organismos através da interação com receptores específicos na superfície de células fagocíticas.

Somente o seguimento a longo prazo de pessoas vacinadas com DCTC e medidas repetidas de títulos de anticorpos e morte fagocítica poderão fornecer maior compreensão do efeito da vacinação contra meningococo e levar a uma estratégia mais eficiente de prevenção destas infecções. Até agora, parece ser razoável recomendar que a vacina meningocócica tetravalente seja dada a todos os indivíduos com DCTC.

O tratamento da deficiência de C1 INH é diferente das outras deficiências de complemento, pois nesta há medidas específicas para melhorar os sintomas e prevenir a recorrência.

BIBLIOGRAFIA

1. Agnello V. Complement deficiency states. Medicine, 57(1):1-23, 1978.
2. Agnello V. Lupus diseases associated with hereditary and acquired deficiencies of complement. Springer Semin Immunopathol, 9(2-3):161-78, 1986.
3. Biselli R, Casapollo I, D'Amelio R, Salvoto S, Martricardi PM, Brai M. Scand J Immunol, 37: 644-650, 1993.
4. Cooper NR, Nemerow GR, Mayes JT. Methods to detect and quantitate complement activation. Springer Semin Immunopathol, 195, 1983.
5. Dalmasso AP. Complement in the pathophysiology and diagnosis of human diseases. Crit Rev Clin Lab 24:123-83, 1986.
6. Davis AE III. C1 inhibitor and hereditary angioneurotic edema. Annu Rev Immunol 6:595-628, 1988.
7. Davis AE III. C1 Inhibitor Gene and Hereditary Angioedema IN Volanakis JE; Frank MM The human complement system in health and disease, Marcel Dekker, New York, pp. 455-480, 1998.

7a. Densen P. Complement deficiencies and infection. In: Volanakis JE, Frank MM. The human complement system in health and disease. Marcel Dekker, New York, 1998, pp. 409-422.

8. Figueroa JE, Densen P. Infectious diseases associated with complement deficiencies. Clin Microbiol Rev 4: 359-395, 1991.
9. Fijen CAP, Kuijper EJ, Drogari-Apirqanthitou M, Van Leewen Y, Daha MR, Dankert J. Protection against meningococcal serpgroup ACYW disease in complement-deficient individuals vaccinated with the tetravalent meningococcal capsular polysaccharide vaccine. Clin Exp Immunol, 114:362-369, 1998.
10. Grumach AS. Complement deficiencies. Mem Inst Butantan, 54(2): 15-19, 1992.
11. Grumach AS, Duarte AJS, Bellinati-Pires R. Brazilian report on Primary Immunodeficiencies in children: 166 cases studied over a follow-up time of 15 years. J Clin Immunol, 17(4): 340-345, 1997.
12. Grumach AS, Vilela MMS, Gonzalez CH. Inherited C3 deficiency of the complement system, Braz J Med Biol Res, 21:247-257, 1988.
13. Halprin JA, Nicholson-Weller A. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Complement Inflamm 6:65, 1989.
14. Hugli TE. Biochemistry and biology of anaphylatoxins. Complement 3:111-27, 1986.
15. Jarva H, Meri S. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: the disease and a hypothesis for a new treatment. Scand J Immunol 49:119-225, 1999.
16. Kirschfink M. The clinical laboratory: Testing the complement system. In: Rother K, Hänsch GM, Till G. (eds.): The complement system. Springer, pp. 420-427, 1998.
17. Kirschfink, M. Controlling the complement system. Immunopharmacol, 38:51-62, 1997.
18. Leitão MF, Vilela MMS, Rutz R, Grumach AS. Complement factor I deficiency in a family with recurrent infections. Immunopharmacol, 38: 207-213, 1997.

19. Linton SM, Morgan BP. Properdin deficiency and meningococcal disease – identifying those most at risk. Clin Exp Immunol, 118:189-191, 1999.
20. Lokki ML, Colten HR. Genetic deficiencies of complement Ann Medicine, 27:451-459, 1995.
21. Makrides SC. Therapeutic inhibition of the complement system. Pharmacol Rev 50:59-87, 1998.
22. Meri S, Jarva H. Complement regulation. Vox Sang 74:291-302, 1998.
23. Morgan BP, Harris CL. Complement regulatory proteins. San Diego: Academic Press, 1999.
24. Morgan BP, Orren A. Vaccination against meningococcus in complement-deficient individuals. Clin Exp Immunol 114:327-329, 1998.
25. Morgan BP, Walport MJ. Complement deficiency and disease. Immunol Today 12: 301, 1991.
26. Morgan BP. Complement. Clinical aspects and relevance to disease. Academic Press, London, 210 pp., 1990.
27. Müller-Eberhard H.-J. Molecular organization and function of the complement system. Ann Rev Biochem, 57: 321, 1988.
28. Nielsen HE, Kock C, Magnussen P, Lind I. Scand J Infect Dis, 21:389-396, 1989.
29. Oppermann M, Höpken U, Götze O. Assessment of complement activation in vivo. Immunopharmacol, 32:119, 1992.
30. Oren A, Warren RE, Potter PC, Jones AM, Lachmann PJ, Poolman JT. Infect Immun 60: 4510-4516, 1992.
31. Platonov AE, Beloborodov VB, Vershinina IV. Meningococcal disease in patients with late complement component deficiency: studies in the USSR, Medicine, 72(6):374-392, 1993.
32. Ross SC, Densen P. Complement deficiency states and infection: epidemiology, pathogenesis and consequences of neisserial and other infections in an immune deficiency. Medicine (Baltimore) 63: 243-273, 1984.
33. Rother K. Summary of reported deficiencies. In: Rother K, Rother U (Ed.): Hereditary and acquired complement deficiencies in animals and man. Progr in Allergy, 39: 202-211, 1986.
34. Rother K, Till GO, Hänsch GM. The complement system. 2nd revised ed. Springer, Berlin, 1998.
35. Schlesinger M, Greenberg R, Levy J, Kayhty H, Levy R. J Inf Dis, 170:449-453, 1994.
36. Sjöholm AG. Inherited complement deficiency states: implications for immunity and immunological disease. APMIS 98:861-874, 1990.
37. Sullivan KE, Winkelstein JA. Genetically determined deficiencies of the complement system. In: Ochs HD, Edvard Smith CI, Puck JM. Primary Immunodeficiency Diseases: A molecular and Genetic approach, Oxford, New York, pp. 397-416, 1999.
38. Truedsson L, Nordin Fredrikson G, Sjöholm AG. Complement deficiencies — an update. In: Fasth A, Bjorkander J. Progress in Immunodeficiency VI, Elsevier Science, pp. 97-104, 1996.
39. Truedsson L, Westberg J, Nordin Fredrikson G. Human properdin deficiency has a heterogeneous genetic background. Immunopharmacol, 38: 203-206, 1997.
40. Turner MW. Mannose-binding lectin: the pluripotent molecule of the innate immune system. Immunol Today, 17:532-40, 1996.
41. Volanakis JE, Frank MM. The human complement system in health and disease., Marcel Dekker, New York, 656p., 1998.
42. Vyse et al. Hereditary complement factor I deficiency. Q J Med, 87:385-401, 1994.
43. West CD. The complement profile in clinical medicine: Inherited and acquired conditions lowering the serum concentration of complement components and control proteins, Complement Inflamm, 6:49-64, 1989.
44. Witzel-Schlömp K et al. Heterogeneity of the genetic baseis of human complement C9 deficiency. Immunogenetics 48:144-147, 1998.

CAPÍTULO

Imunodeficiências Associadas à Instabilidade Cromossômica ou ao Defeito de Reparo de DNA

Pérsio Roxo Júnior

INTRODUÇÃO

As síndromes de instabilidade cromossômica (SIC), também conhecidas como síndromes de quebra cromossômica, abrangem um grupo heterogêneo de doenças, determinadas por herança autossômica recessiva, cujo defeito principal ocorre em nível de reparo do DNA, acarretando perda da integridade cromossômica. A "instabilidade" se refere à elevada predisposição dos cromossomos a quebras, rearranjos ou outras alterações citogenéticas, que podem ocorrer espontaneamente ou não. Há documentação que culturas de células de indivíduos portadores de SIC apresentam hipersensibilidade à radiação ionizante, luz ultravioleta e certos agentes químicos. Este conjunto de alterações está associado a um elevado risco para neoplasias malignas e alterações do sistema imunológico, que serão descritas adiante.

As SIC clássicas mais estudadas são anemia de Fanconi (AF), síndrome de Bloom (SB) e ataxia-telangiectasia (AT). São condições mendelianas, determinadas por gene autossômico recessivo. Também já foram descritas outras SIC de incidência muito rara, conhecidas como síndrome de Nijmegen (SN) e síndrome "ICF".

A instabilidade cromossômica tem sido relatada, também, em outras condições, tais como progeria, síndrome de Rothmund-Thomson, síndrome de Gorlin, síndrome de Shwachman e síndrome VACTERL (anomalia vertebral, anal, cardíaca, traqueal, esofágica, renal e hidrocefalia), embora ainda não sejam consideradas como SIC. Em algumas outras condições, caracterizadas por elevada predisposição para malignidade, como síndrome de Cockayne e xeroderma pigmentoso, há falhas nos mecanismos de reparo do DNA, ainda que não sejam observadas alterações citogenéticas. Estas condições não serão abordadas neste capítulo.

A seguir, serão discutidas as principais SICs, com ênfase em suas possíveis alterações imunológicas associadas.

ANEMIA DE FANCONI

Características Gerais

Descrita pela primeira vez por Fanconi, em 1927, através do relato de três irmãos portadores de pancitopenia e anormalidades físicas, a AF é também conhecida por síndrome pancitopênica. Mais de 1.000 casos já foram descritos, sendo o início das alterações hematológicas

tipicamente tardio, freqüentemente detectadas entre cinco e 10 anos de vida. A minoria dos casos pode ser diagnosticada em menores de um ano.

Embora determinada por herança autossômica recessiva, há discreto predomínio no sexo masculino. Já foram descritos casos em todas as raças e grupos étnicos, incluindo brancos, negros, asiáticos e indianos.

Agentes químicos, físicos e infecciosos podem desencadear anemia aplástica em alguns pacientes. A ação conjunta de 8-metoxipsoralen e raios ultravioleta, assim como exposição a poluentes de mercúrio e alumínio, pode induzir a alterações nos mecanismos de reparo do DNA.

Há uma grande heterogeneidade com relação às manifestações clínicas e história natural. As anormalidades mais freqüentemente encontradas são baixa estatura, alterações cutâneas (manchas "café com leite" até áreas hipopigmentadas), malformações esqueléticas ("fácies de passarinho", achatamento nasal, microcefalia, micrognatia, anomalias de polegares, membros superiores e vértebras), malformações oculares (ptose palpebral, estrabismo, microoftalmia, epicanto, hipotelorismo e discrepância no tamanho dos olhos), malformações auriculares (atresia, displasia, baixa implantação e alterações auditivas), malformações cardiorrespiratórias (ducto arterioso patente, defeitos septais, coartação de aorta, estenose pulmonar e aórtica, tetralogia de Fallot, agenesia pulmonar e alterações vasculares pulmonares), malformações do trato gastrointestinal (atresia de esôfago, fístula traqueoesofágica, diástase abdominal, hérnia umbilical, estenose duodenal e ânus imperfurado), malformações do trato geniturinário (rins ectópicos, em ferradura, hipoplasia ou aplasia renal, hidronefrose, megaureter, genitália hipoplásica, hipospadia, anormalidades testiculares, azospermia, micropênis, deformidades vaginais, uterinas e ovarianas), alterações neurológicas (retardo mental, retardo de desenvolvimento neuromotor, hiperreflexia e malformações arteriais) e ausência de pulsos radiais, geralmente associada com malformações dos polegares.

Os pacientes, freqüentemente, apresentam trombocitopenia ou anemia anteriormente à leucopenia. A pancitopenia ocorre tipicamente na primeira década de vida. Na fase pré-anêmica geralmente são observadas hemácias macrocíticas. No sangue periférico observa-se poiquilocitose leve, anisocitose, trombocitopenia e leucopenia. Níveis séricos de eritropoietina e hemoglobina fetal encontram-se freqüentemente elevados.

O diagnóstico laboratorial é realizado através da análise de quebras cromossômicas induzidas por agentes mutagênicos, como o diepoxibutano (DEB). Elevada proporção de células apresenta quebras, rearranjos e trocas cromossômicas. As anomalias mais características são translocações entre cromossomos não homólogos, configuração tri ou tetrarradial e instabilidade cromossômica (Fig. 38.1). Estas aberrações tornam estes pacientes mais suscetíveis a doenças neoplásicas e alterações do sistema imunológico, que serão descritas adiante.

Tem sido demonstrado uma heterogeneidade genética da doença. Já foram identificados, através de biologia molecular, oito grupos de complementação (AF-A até AF-H), sendo cada um determinado por um gene separado. Os genes AFA e AFC são responsáveis por, aproximadamente, 80% dos casos de AF, tendo sido mapeados nos cromossomos 16q24.3 e 9q22.3, respectivamente.

Com relação ao variado espectro clínico observado na AF, alguns pacientes podem apresentar infecções de repetição, especialmente por agentes bacterianos. Há relatos de peritonite pneumocócica primária, abscesso hepático por *Clostridium sp*, infecções bacterianas do trato urinário e das vias aéreas superiores e inferiores. Esta associação entre AF e infecções pode se justificar pela ocorrência de possíveis distúrbios do sistema imunológico.

Anemia de Fanconi e Alterações Imunológicas

Pacientes com AF podem apresentar anormalidades da imunidade celular, como baixa reatividade cutânea aos testes de hipersensibilidade retardada, baixa resposta proliferativa de várias subpopulações de linfócitos T periféricos pós-estimulação pela fito-hemaglutinina (PHA)

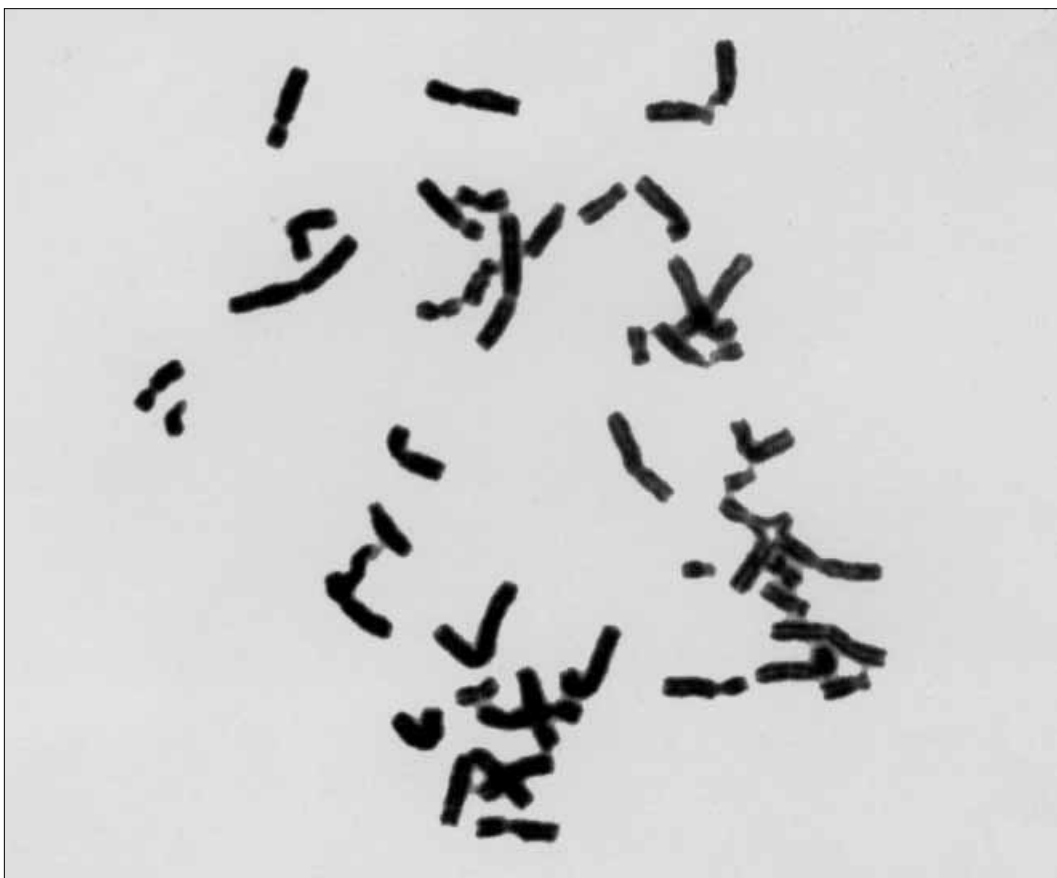



Fig. 38.1 — *Metáfase de um paciente com anemia de Fanconi após exposição ao diepoxibutano. Notar uma típica configuração trirradial. (Cortesia de Ione LG, Depto. de Pediatria da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto — USP.)*

ou concanavalina-A, redução da produção das interleucinas 1, 2, 6, interferon-γ e de fator estimulante de colônia de granulócitos e macrófagos, o que poderia explicar os defeitos na diferenciação das células hematopoéticas observados em alguns pacientes. Também foi descrita reduzida atividade lítica das células *natural killer* (NK), embora seu número no sangue periférico possa ser normal ou baixo. Excepcionalmente pode ocorrer associação com síndrome de Wiskott-Aldrich, significando, talvez, uma variante incomum de AF.

Alterações da imunidade humoral são pouco estudadas, tendo sido descrita associação com deficiência seletiva de IgA e disfunção de linfócitos B, com redução dos níveis séricos de outras imunoglobulinas. Recentemente, o autor deste capítulo realizou estudo da imunidade humoral em 12 pacientes, com idades entre cinco e 32 anos, tendo detectado níveis reduzidos de IgM, IgG3, níveis elevados de IgE e produção inadequada de anticorpos específicos antipneumococos. No entanto, em outro estudo, não foram detectadas alterações dos níveis séricos de imunoglobulinas, da concentração de adenosina deaminase em eritrócitos, do teste do *nitro blue tetrazolium* (NBT) e dos níveis séricos de C3, C4, C5 e complemento hemolítico total.

SÍNDROME DE BLOOM

CARACTERÍSTICAS GERAIS

Reconhecida no início de 1960, a denominação inicial da SB foi eritema telangiectásico congênito, sendo o primeiro caso descrito na América do Sul em um menino de dois anos de

idade, procedente do Rio de Janeiro. Desde então, vários casos já foram relatados em todo o mundo, permitindo um melhor entendimento das alterações a ela associadas.

A tríade clássica desta síndrome é constituída pelo retardo de crescimento, eritema telangiectásico facial e hipersensibilidade à luz solar. Outros caracteres fenotípicos freqüentemente encontrados são manchas hipercrômicas tipo "café com leite", face afilada, dolicocefalia, hipoplasia da região malar, nariz afilado, orelhas em abano, ausência de segundos incisivos inferiores, sindactilia, polidactilia do quinto dedo, membros inferiores curtos, pé torto, cardiopatia congênita, pâncreas anular, rins policísticos (comunicação pessoal), criptorquidia e atrofia testicular. Infertilidade encontra-se presente em praticamente todos os pacientes do sexo masculino, enquanto que pacientes do sexo feminino muito freqüentemente apresentam interrupção precoce da gestação (Fig. 38.3).

Fig. 38.2 — *Metáfase de um paciente portador de síndrome de Bloom. Notar elevado número de quebras e trocas entre cromátides irmãs. (Cortesia de Pina J, Depto de Genética da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto — USP.)*

Aberrações cromossômicas espontâneas, trocas entre cromátides irmãs, número aumentado de quiasmas mitóticos e instabilidade cromossômica foram demonstrados, através de métodos citogenéticos, em culturas de linfócitos e fibroblastos (Fig. 38.2.). Na SB geralmente observam-se mais de 50 trocas por célula, ao passo que o número de trocas em uma célula normal é entre seis e 10. Culturas de linfócitos podem apresentar mosaico de células com número de trocas normal e aumentado, porém fibroblastos sempre apresentam número aumentado.

A SB é determinada por herança autossômica recessiva e não apresenta grupos de complementação, a exemplo da AF. O gene responsável pela SB já foi mapeado no cromossomo 15q25, acarretando em redução da atividade da enzima ligase I, com conseqüente prejuízo dos mecanismos de reparo do DNA.

Fig. 38.3 — *Foto de paciente com síndrome de Bloom (cortesia de AS Grumach & DM Vasconcelos, Faculdade de Medicina da USP).*

Estas alterações cromossômicas aumentam o risco de desenvolvimento de malignidade, e aproximadamente 25% dos pacientes com SB desenvolvem alguma forma de câncer em idade precoce.

A maioria dos pacientes com SB apresenta infecções recorrentes de início precoce, envolvendo, principalmente, os tratos respiratório e gastrointestinal, causadas por bactérias gram-positivas e gram-negativas. Adultos com SB apresentam risco elevado de desenvolverem doença pulmonar crônica grave, como bronquite crônica, bronquiectasias e tuberculose pulmonar cavitária. Estas infecções ocorrem devido a uma inadequação da resposta imune contra vários patógenos, observada nestes pacientes.

Síndrome de Bloom e Alterações Imunológicas

O padrão de disfunção imunológica observada na SB difere do padrão encontrado nas demais SIC. Com relação à imunidade celular, estudos prévios demonstraram reduzida resposta proliferativa de linfócitos T, *in vitro*, à estimulação pela PHA, sugerindo disfunção destas células. Também já foram descritas deficiências de síntese de algumas linfocinas, como a interleucina-2, interferon alfa e beta. O autor deste capítulo avaliou a imunidade celular de um paciente do sexo masculino, tendo observado ausência de reatividade aos teste cutâneos de hipersensibilidade retardada e redução do número de células com o fenótipo CD4+, com inversão da relação CD4/CD8. A atividade lítica das células NK pode estar reduzida em mais de 50%, quando comparada à de células normais.

As alterações mais freqüentemente encontradas são da imunidade humoral. Baixas concentrações séricas de imunoglobulinas, especialmente de IgM, embora os baixos níveis de IgA e IgG possam aumentar com a idade, reduzida síntese e secreção celular de imunoglobulinas, pós-estimulação pelo *pokeweed mitogen* (PWM), sugerindo disfunção e redução da capacidade de diferenciação de linfócitos B. A produção de anticorpos contra antígenos específicos geralmente é normal. O autor deste capítulo avaliou a imunidade humoral de um paciente do sexo feminino, tendo encontrado redução importante dos níveis de IgG, IgA, IgM, iso-hemaglutininas e ausência de produção de anticorpos antipneumococos. A avaliação do sistema fagocitário e do sistema complemento geralmente encontra-se normal.

ATAXIA-TELANGIECTASIA

CARACTERÍSTICAS GERAIS

Também conhecida como síndrome de Louis-Bar, é a mais comum das SIC, sendo sua incidência aproximada de um para cada 40.000 nascidos vivos. Caracteriza-se por lesões degenerativas do sistema nervoso central, de caráter progressivo, incluindo as células de Purkinje no cerebelo, o hipotálamo e a hipófise anterior.

Manifesta-se clinicamente com telangiectasia ocular e cutânea a partir dos três anos de vida, ataxia cerebelar progressiva, que se desenvolve entre três e seis anos de idade, levando a alterações posturais e movimentos coreoatetóides (Fig. 38.4). Também são freqüentes apraxia e outros distúrbios de movimentos oculares (nistagmo), fraqueza muscular, devido à atrofia, retardo mental (apenas em alguns pacientes), dermatite atópica, eczema numular e endocrinopatias, como diabetes, retardo de crescimento e hipodesenvolvimento dos caracteres sexuais secundários.

Fig. 38.4 — *Foto de telangiectasia ocular de paciente com ataxia-telangiectasia (cortesia do Moraes-Vasconcelos D, Faculdade de Medicina da USP).*

As alterações citogenéticas características são instabilidade cromossômica, a freqüente presença de rearranjos dos cromossomos 7, 14 e ocasionalmente o cromossomo X em linfócitos T, quebras cromossômicas inespecíficas em fibroblastos, fusões teloméricas em algumas células e elevada vulnerabilidade dos cromossomos à radiação ionizante e agentes químicos radiomiméticos, como a bleomicina. Porém, as aberrações cromossômicas na AT são menos freqüentes do que na AF e na SB.

AT é determinada por herança autossômica recessiva. Já foram identificados quatro grupos genéticos de complementação. O gene responsável por estes grupos está localizado no cromossomo 11q22.23. Este gene tem participação importante no controle do ciclo celular, no reparo do DNA frente à lesão e na mediação de algumas funções imunológicas em linfócitos, como a codificação do receptor de células T (TCR) e das cadeias pesadas das imunoglobulinas. Alfafetoproteína encontra-se em níveis bastante elevados, sendo um valioso parâmetro de distinção entre AT e outros tipos de ataxia. Células irradiadas apresentam freqüência aumentada de apoptose (Fig. 38.5).

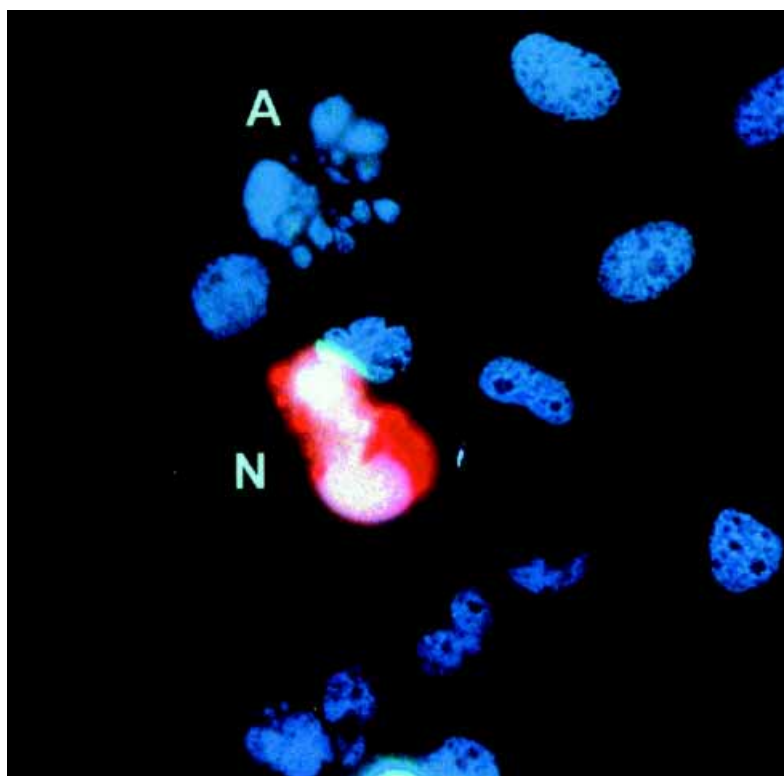



Fig. 38.5 — *Fibroblastos humanos de ataxia-telangiectasia transformados por SV-40, linhagem AT-5BIVA, corados com fluorocromos, diacetato de fluoresceína, hoescht e iodeto de propidio; A = célula apoptótica, N = célula necrótica (cortesia de Savoldi-Barbosa M e Sakamoto-Hojo ET, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto — USP).*

As alterações em nível do DNA tornam os pacientes portadores de AT bastante propensos a desenvolver doenças neoplásicas, especialmente tumores sólidos, com tendência para o desenvolvimento de leucemia linfóide e linfoma não-Hodgkin.

A maioria dos pacientes apresenta infecções sinopulmonares de repetição, especialmente por agentes virais, fúngicos e bacterianos. São comuns as infecções causadas pelo *Streptococcus pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa,* Epstein-Barr vírus, citomegalovírus, *Pneumocystis carinii* e *Aspergillus fumigatus*, podendo estar associada com quadros de bronquiolite obliterante. Eventualmente, lesões granulomatosas cutâneas podem ser a primeira manifestação clínica na AT. Os distúrbios imunológicos, freqüentemente presentes e responsáveis pelas infecções de repetição, serão descritos a seguir.

Ataxia-Telangiectasia e Alterações Imunológicas

Embora alterações na imunidade celular, humoral ou ambas estejam presentes em mais de 70% dos pacientes com AT, é difícil definir um defeito imunológico básico nesta síndrome. Os pontos de quebra cromossômica envolvem os genes que codificam a expressão de receptores de células T e as cadeias pesadas das imunoglobulinas, como descrito anteriormente. Danos na replicação do DNA, com rearranjo gênico anormal, também justifica a baixa expressão de receptores de células T. Anormalidades do timo podem estar presentes, sendo resultantes de deficiências de hormônios tróficos. Desta forma, o timo é hipoplásico, exibindo pobre organização e ausência dos corpúsculos de Hassall. Estes defeitos podem induzir processos auto-imunes, com produção aumentada de auto-anticorpos, sugerindo que as lesões degenerativas do sistema nervoso central sejam de caráter auto-imune.

A imunidade celular encontra-se alterada em aproximadamente 60% dos pacientes com AT. Os principais distúrbios encontrados são linfopenia no sangue periférico, testes cutâneos de hipersensibilidade retardada negativos, resposta proliferativa reduzida de linfócitos T periféricos à PHA e outros mitógenos, moderada redução dos clones de células $CD3^+$ e $CD4^+$, com níveis normais ou elevados de células $CD8^+$ e redução do número de células T que expressam receptores α-β, em detrimento de células que expressam receptores γ-δ.

A anormalidade humoral mais freqüente é a deficiência seletiva de IgA sérica e salivar (encontrada em 50% a 80% dos pacientes), com hipercatabolismo desta imunoglobulina. Podem ser observadas, também, outras anormalidades, como níveis reduzidos de IgG, níveis reduzidos de IgG, IgA e IgM, níveis reduzidos de IgA e IgG, níveis reduzidos de IgE e deficiência seletiva da subclasse IgG2 ou combinada (IgG2 e IgG4). Produção de anticorpos específicos contra poliovírus, toxóide tetânico e, especialmente contra pneumococos, geralmente é inadequada, principalmente em pacientes com deficiências de IgG2 e IgA.

SÍNDROME DE NIJMEGEN

CARACTERÍSTICAS GERAIS

Não há estimativas confiáveis sobre a prevalência da SN, mas é provável que sua incidência seja de aproximadamente 1:100.000 nascidos vivos, sendo mais comum em povos europeus. Estudos recentes realizados na Polônia, República Checa e Ucrânia sugerem que a freqüência de portadores do alelo comum se aproxima de 1:155 nestas populações.

Crianças com SN geralmente apresentam baixo peso ao nascer e são pequenas para a idade gestacional. Retardo de crescimento pode se manifestar ao nascimento ou nos primeiros dois anos de vida. Microcefalia ocorre em aproximadamente 75% dos pacientes ao nascimento. O desenvolvimento neuropsicomotor é normal durante o primeiro ano de vida, porém retardo em algumas funções e hiperatividade podem ser observados a partir do período escolar. Declínio das habilidades intelectuais cursam com retardo mental na maioria dos pacientes na idade de 10 anos. Os caracteres faciais mais importantes são frontal pronunciado, mandíbula retraída, nariz proeminente, orelhas grandes e fissuras palpebrais inclinadas superiormente. Outras alterações observadas são pigmentação cutânea irregular, malformações congênitas, como hidrocefalia, polidactilia pré-axial, atresia coanal, hipoplasia traqueal, rins em ferradura, hidronefrose, hipospádia, estenose anal e displasia congênita do quadril. Amenorréia, falência ovariana primária e hipodesenvolvimento dos caracteres sexuais secundários são freqüentes em mulheres com SN.

As principais alterações cromossômicas são instabilidade, com inversões e translocações envolvendo os cromossomos 7 e 14, detectadas em culturas de células estimuladas com PHA em 10% a 50% das metáfases. Os principais pontos de quebra envolvidos são 7p13, 7q35, 14q11 e 14q32, que são os *loci* para os receptores gênicos de linfócitos T e imunoglobulinas. As células apresentam atividade diminuída para formar colônias, após exposição à radiação ionizante e agentes radiomiméticos *in vitro*.

Determinada por herança autossômica recessiva, o gene responsável pela SN (NBS1) foi mapeado no cromossomo 8q21, causando mutações em quase 100% dos pacientes. O diagnóstico definitivo requer a identificação de mutações em ambos os alelos do gene NBS1.

Aproximadamente 35% dos pacientes desenvolvem neoplasias malignas entre um e 34 anos de vida, especialmente linfomas de células B.

Infecções sinopulmonares de repetição são freqüentes, incluindo pneumonia e bronquite, podendo resultar em insuficiência respiratória, além de otite média, sinusite e mastoidite. Diarréia crônica e infecções do trato urinário também são comuns. Estes quadros infecciosos de repetição geralmente são conseqüentes a deficiências do sistema imunológico, que serão descritas a seguir.

Síndrome de Nijmegen e Alterações Imunológicas

A exemplo do que ocorre na AT, é muito freqüente o comprometimento da imunidade celular e humoral. O defeito mais comumente observado na imunidade celular é a redução do número de células com fenótipos CD3+ e CD4+. Resposta proliferativa inadequada de linfócitos T *in vitro* também pode ser observada.

Com relação à imunidade humoral, podem ser encontradas concentrações reduzidas de imunoglobulinas em 35% dos pacientes, deficiência seletiva de IgA em 20%, sendo, também freqüentes as deficiências de subclasses de IgG (IgG2 e IgG4) e da produção de anticorpos específicos contra antígenos virais e bacterianos.

SÍNDROME ICF (*IMMUNODEFICIENCY, CENTROMERE INSTABILITY AND FACIAL ANOMALIES*)

Características Gerais

É doença de incidência extremamente rara, com relato de aproximadamente 15 casos em todo o mundo. Caracteriza-se por imunodeficiência, instabilidade centromérica e anomalias faciais.

Os pacientes apresentam atraso de crescimento e desenvolvimento, retardo mental, baixa estatura, dismorfismo facial e infecções respiratórias de repetição. As anomalias faciais mais evidentes são hipertelorismo, pregas epicânticas, baixa implantação de orelhas e macroglossia.

As alterações citogenéticas mais exuberantes em linfócitos são instabilidade cromossômica, quebras de cromátides, alongamento da heterocromatina justacentromérica, formação de complexos cromossômicos multirradiais, acometendo principalmente os cromossomos 1, 9 e 16. Acredita-se que estas aberrações sejam devido ao comprometimento do padrão de metilação do DNA satélite. Em pacientes do sexo feminino, o cromossomo X inativo também pode apresentar alteração da metilação. Consangüinidade entre os pais pode estar presente. Geneticamente é determinada por herança autossômica recessiva.

Infecções respiratórias de repetição, por patógenos intra e extracelulares são freqüentes, possivelmente por comprometimento do sistema imunológico.

Síndrome ICF e Alterações Imunológicas

Embora haja poucos estudos sobre a imunidade na síndrome ICF devido à extrema raridade da doença, algumas alterações imunológicas têm sido descritas, como redução significativa dos níveis séricos de imunoglobulinas, especialmente IgG, IgM e IgE, das subclasses IgG1 e IgG2, das iso-hemaglutininas, da produção de anticorpos específicos contra poliovírus e toxóide tetânico e da síntese e secreção celular de imunoglobulinas, pós-estimulação pelo PWM, possivelmente por defeitos intrínsecos dos linfócitos B. Redução do número de células com fenótipo CD4+ e inversão da relação CD4/CD8 também podem ser observados.

BIBLIOGRAFIA

1. Bourc his D, Miniou P, Jeanpierre M, Molina Gomes D. Abnormal methylation does not prevent X inactivation in ICF patients. Cytogenet Cell Genet 84(3-4): 245, 1999.
2. Chrzanowska KH, Kleijer WJ, Krajewska-Walasek M, Bialecka M. Eleven Polish patients with microcephaly, immunodeficiency and chromosomal instability: the Nijmegen breakage syndrome. Am J Med Genet. 57:462, 1995.

3. Corbisier A, Eschard C, Motte J, Munzer M. Cutaneous granulomatous lesions disclosing ataxia-telangiectasia. Ann Dermatol Venereol. 126(8-9):608, 1999.
4. Etzioni A, Lahat N, Benderly A. Humoral and cellular immune disfunction in a patient with Bloom¢s syndrome and recurrent infections. J Clin Lab Immunol. 28:151, 1989.
5. Franceschini P, Martino S, Ciocchini M, Ciuti E. Variability of clinical and immunological phenotype in immunodeficiency-centromeric instability-facial anomalies syndrome. Report of two new patients and review of the literature. Eur J Pediatr, 154(10):840, 1995.
6. Gardner RJM, Sutherland GR. Chromosome instability syndromes. In: ______. Chromosome Abnormalities and Genetic Counseling. 2ª ed. New York, Oxford, Ed. Oxford University Press, pp. 300, 1996.
7. German J, Passarge E. Bloom's syndrome. XII report from the registry for 1987. Clin Genet 35:57, 1989.
8. Gungor T, Buhring I, Cremer R, Gartenschlager M, Zielen S. Pathogenesis, diagnosis, clinical and therapeutic aspects of ataxia-telangiectasia. Klin Paediatr, 209(5):328, 1997.
9. Hutteroth T, Litwin S, German J. Abnormal immune responses of Bloom's syndrome lymphocytes in vitro. J Clin Invest, 56:1, 1975.
10. Ito M, Nakagawa A, Hirabayashi N, Asai J. Bronchiolitis obliterans in ataxia-telangiectasia. Virchows Arch, 430(2):131, 1997.
11. Knox SJ. Increased radiosensitivity of a subpopulation of T-lymphocyte progenitors from patients with Fanconi's anemia. Blood, 57(6):1043, 1981.
12. Kondo N, Motoyoshi F, Mori S. Long-term study of the immunodeficiency of Bloom's syndrome. Acta Paediatr, 81:86, 1992.
13. Manman CE, Lim DS. The role of ATM in DNA damage responses and cancer. Oncogene, 17(25):3301, 1998.
14. Moore SW. Immune deficiency in familial duodenal atresia. J Pediatr Surg, 31(12):1733, 1996.
15. Petridou M, Barrett AJ. Physical and laboratory characteristics of heterozygote carriers of the Fanconi aplasia gene. Acta Paediatr Scand, 79(11):1069, 1990.
16. Rohrer J. Wiskott-Aldrich syndrome in a family with Fanconi anemia. J Pediatr, 129(1):50, 1996.
17. Roxo Júnior P. Produção específica de anticorpos antipneumococos em pacientes portadores de Anemia de Fanconi. Ribeirão Preto, Tese de Doutorado. Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto — Universidade de São Paulo, 1999.
18. Sanal O, Ersoy F, Yel L, Tezcan I, Metin A. Impaired IgG antibody production to pneumococcal polysaccharides in patients with ataxia-telangiectasia. J Clin Immunol, 19(5):326, 1999.
19. Smeets DF, Moog U, Weemaes CM, Vaes-Peeters G. ICF syndrome: a new case and review of the literature. Hum Genet, 94(3):240, 1994.
20. Standen G. Myelodysplastic syndrome with trisomy 8 in an adolescent with Fanconi anaemia and selective IgA deficiency. Am J Hematol, 31:280, 1989.
21. Stark R. The expression of cytokine receptor genes in long — term bone marrow culture in congenital and acquired bone marrow hypoplasias. Br J Haematol, 83(4):560, 1993.
22. van der Burgt I, Chrzanowska KH, Smeets D, Weemaes C. Nijmegen breakage syndrome. J Med Genet, 33(2):153, 1996.
23. van Kerckhove C, Ceuppens J, Vanderschueren-Lodeweyckx M. Bloom's syndrome: clinical features and immunologic abnormalities of four patients. Am J Dis Child, 142:1089, 1988.
24. Weemaes C, Hustinx J, Scheres P, van Munster P, Bakkeren J, Taalman R. A new chromosomal instability disorder: the Nijmegen breakage syndrome. Acta Paediatr Scand, 70:557, 1981.
25. Xu GL, Bestor TH, Bourc his D, Hsieh CL, Tommerup N. Chromosome instability and immunodeficiency syndrome caused by mutations in a DNA methyltransferase gene. Nature, 402(6758):187, 1999.

CAPÍTULO

Outras Imunodeficiências
Candidíase Mucocutânea Crônica

Denise Moreira Kanarek

INTRODUÇÃO

Considerando-se a classificação mais recente das imunodeficiências primárias e a dificuldade em se estabelecer o defeito principal relacionado ao sistema imune, alterações imunológicas previamente incluídas em distúrbios específicos foram agrupadas como "outras imunodeficiências" (Tabela 39.1).

Didaticamente, a descrição das síndromes de Hiper IgE e Ivermark foi incluída no Capítulo de Distúrbios de Fagócitos (Capítulo 36) e a asplenia congênita foi relatada na Seção de Imunodeficiências Secundárias (Capítulo 42).

Tabela 39.1 **ID Associadas ou Secundárias a Outras Condições Hereditárias ou Congênitas: Outras Imunodeficiências**
Síndrome de hiper IgE
Candidíase mucocutânea crônica
Asplenia congênita
Síndrome de Ivermark
Poliatresia intestinal familiar

CONCEITO

A candidíase mucocutânea crônica (CMC) é uma imunodeficiência primária complexa, que se apresenta como infecção fúngica, superficial, persistente ou recorrente, refratária aos tratamentos antifúngicos usuais. A gravidade das infecções pode variar de leve a grave, geralmente sem disseminação sistêmica, com acometimento de pele, mucosas e/ou unhas. Os agentes mais freqüentes são os fungos oportunistas do gênero *Candida*, principalmente da espécie *Candida albicans* (Figs. 39.1 e 39.2).

Fig. 39.1 — *Lesões em mucosa oral em paciente com candidíase mucocutânea crônica.*

Fig. 39.2 — *Onicomicose em crianças com candidíase mucocutânea crônica.*

HISTÓRICO

Hipócrates foi o primeiro a descrever a candidíase em indivíduos debilitados. Thorpe & Handley, em 1929, relataram pela primeira vez a CMC, e Chilgren e cols., em 1967, foram os primeiros a determinar os defeitos imunológicos associados à doença.

EPIDEMIOLOGIA

Trata-se de uma doença rara, com relatos isolados em literatura. Apresenta alta prevalência em finlandeses e judeus iranianos. Acomete ambos os sexos, com predomínio do sexo feminino (1,4:1) quando associada a poliendocrinopatias auto-imunes. O modo de herança é complexo, sendo o autossômico recessivo o mais descrito. Björses e cols. sugerem que haja mutação em um gene, ainda não identificado, localizado no cromossomo 21.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Por se tratar de uma doença com diversidade em sua apresentação clínica, resposta terapêutica e alterações imunológicas, há várias formas de classificá-la: Lehner dividiu-a em cinco grupos baseando-se na sua apresentação clínica, Staveren e Stiehm basearam-se nas alterações genéticas e clínicas e Kirkpatrick levou em conta a avaliação da função do linfócito T, classificando-a em sete grupos.

As manifestações clínicas surgem usualmente antes dos três anos de idade e quanto mais precoce o aparecimento das infecções fúngicas maior a gravidade da doença. Quando ocorre antes do primeiro ano de vida, a primeira manifestação é na mucosa oral, seguida das alterações das unhas; em crianças mais velhas surgem várias lesões em couro cabeludo, e em adultos, usualmente, há o envolvimento de mucosa oral, pele e unhas. Os granulomas são raros, com início na infância, e acometem mucosa oral, unhas das mãos, pele da face e couro cabeludo.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS ASSOCIADAS

Várias alterações foram associadas à CMC:

Anormalidades no metabolismo do ferro: baixos depósitos de ferro decorrentes da diminuição de sua absorção, causando anemia ferropriva, alteração da imunidade mediada por linfócitos T, diminuição dos níveis de sulfidril no epitélio, proliferação celular mais lenta, dificultando a manutenção da integridade tecidual.

Deficiência de vitamina A e piridoxina: são relatadas ocasionalmente.

Alterações hematológicas mais freqüentes são: anemia hemolítica, aplástica, secundária à deficiência de ferro, vitamina B_{12}, ácido fólico, biotina ou piridoxina e atrofia esplênica.

Timoma: são diagnosticados, geralmente, três anos após o aparecimento da CMC, têm início tardio, principalmente acima da terceira década de vida e há maior incidência de *miastenia gravis*, hipogamaglobulinemia, miosites, vitiligo, anemia perniciosa, *alopecia areata*.

Alterações gastrointestinais: 13% a 15% dos pacientes com CMC apresentam acloridria, acompanhada ou não de anemia perniciosa e 11% a 13% colite ulcerativa e hepatite crônica auto-imune.

Alopecia e vitiligo: supõe-se que a origem seja auto-imune e, quando estão presentes, indicam maior predisposição ao desenvolvimento de endocrinopatias.

Alterações oculares: ceratoconjuntivites crônicas, ceratites, aumento da vascularização e úlceras de córnea, cataratas, diminuição da acuidade visual, fotofobia, blefarospasmo, freqüentemente precedem o aparecimento das endocrinopatias.

Endocrinopatias: são as grandes responsáveis pelas complicações e morbidade da CMC. Aparecem usualmente na adolescência; 82% dos pacientes portadores de CMC associada a endocrinopatias apresentam hipoparatireoidismo, 30%; doença de Addison e menos freqüentemente hipotireoidismo e diabetes *mellitus*.

Fenômenos auto-imunes: prevalência alta, levando à presença de auto-anticorpos circulantes, não sendo, obrigatoriamente, acompanhada de alterações funcionais dos órgãos.

Processos infecciosos por bactérias ou outros fungos: aproximadamente 50% das crianças portadoras de CMC apresentam infecção por outros fungos, vírus, bactérias e agentes oportunistas. Os processos bacterianos podem ocorrer em 10% dos casos e associam-se à deficiência de subclasses de IgG, principalmente IgG2 e IgG4, elevando a morbi-mortalidade na CMC.

ALTERAÇÕES IMUNOLÓGICAS

Os estudos em pacientes portadores de CMC revelaram um amplo espectro de alterações imunológicas, com resultados muitas vezes contraditórios. Em aproximadamente 25% a 30% dos pacientes com CMC, os defeitos imunológicos não são detectados.

A alteração dos linfócitos é, geralmente, qualitativa e não quantitativa, porém três autores relataram alterações na distribuição das populações de linfócitos T: CD4, CD8, CD3. O defeito mais comumente descrito é a anergia nos testes de hipersensibilidade cutânea tardia, falha na resposta blastogênica de linfócitos para *Candida* e na produção de linfocinas, diminuição da atividade do fator de inibição da migração de leucócitos (LIF) e de macrófagos (MIF). No entanto, alguns pacientes apresentam positividade do teste cutâneo para *Candida*.

Observou-se um desbalanço na produção e regulação de citocinas: aumento da produção de IFNγ e IL-2 e aumento da produção de IL-4 e IL-6.

Algumas alterações das atividades dos fagócitos foram descritas, como falha na quimiotaxia de neutrófilos, fagocitose e redução da atividade fungicida em monócitos, porém com capacidade bactericida normal para *Staphylococcus aureus*, o que sugere uma alteração específica para *Candida*.

A imunidade humoral está preservada em 93% dos pacientes, porém já foram descritos aumento ou diminuição dos níveis séricos de IgA e IgG e deficiência de subclasses de IgG: IgG2 e IgG4.

Poucos dados são relatados quanto ao envolvimento do sistema complemento na CMC; um autor descreveu diminuição dos níveis séricos de complemento total em três membros de uma família com CMC.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Outras imunodeficiências podem causar o aparecimento de candidíase como manifestação clínica: agamaglobulinemia, síndrome Nezelof-Allibone, síndrome de Di George, doença granulomatosa crônica, imunodeficiência combinada gevera e síndrome da imunodeficiência adquirida.

TERAPÊUTICA

A terapêutica aborda medidas gerais e específicas contra o fungo. A correção das deficiências nutricionais e o controle das patologias associadas devem ser feitos inicialmente. Os antifúngicos podem ser utilizados de forma sistêmica e tópica. Os tópicos raramente resolvem a infecção. Os de ação sistêmica mais utilizados: cetoconazol, fluconazol, itraconazol, 5-fluorocitosina, anfotericina B nos casos mais graves.

BIBLIOGRAFIA

1. Barnaba V, Zaccari C, Levrero M, Balsano F. Suppressor t cells role in the unresponsiveness to Candida albicans in chronic mucocutaneous candidiasis. Boll Ist Sieroter Milan 64:126-130, 1985.

2. Bentur L, Nisbet-Brown EN, Levison H, Roifman CM. Lung disease associated with IgG subclass deficiency in chronic mucocutaneous candidiasis. J Pediatr 118:82-86,1991.
3. Bjorses P, Aaltonen J, Vikman A, Perheentupa J, Ben Zion G, Chiumello G, Dahl N, Heideman P, Hoorweg-Nijman JJG, Mathivon L, Mullis PE, Pohl M, Ritzen M, Romeo G, Shapiro MS, Smith CS, Solyom J, Zlotogora J, Peltonen L. Genetic homogeneity of autoimune polyglandular disease type I. Am J Hum Genet 59(4):879-886, 1996.
4. Bortolussi R, Faulkner G, Lee SHS, Ozere R. Phagocytosis of Candida albicans in chronic mucocutaneous candidiasis. Pediatr Res; 15:1287-1292, 1981.
5. Bragger C, Seger RA, Aeppli R, Hallé F, Hitzig WH. IgG2/IgG4 subclass deficiency in a patient with chronic mucocutaneous candidiasis and bronchiectases. Eur J Pediatr 149:168-169, 1989.
6. Chipps BE, Saulsbury FT, Hughes WT, Winkelstein JA, Hsu SH. Noncandidal infections in children with chronic mucocutaneous candidiasis. Johns Hopkins Med J 144:175-179, 1979.
7. Corbeel L, Ceuppens JL, Berghe G, Vanden Berghe Claeys H, Daele MC. Immunological observations before and after successful treatment of chronic mucocutaneous candidiasis with ketoconazole and transfer factor. Eur J Pediatr; 143:45-48, 1984.
8. Djawari D, Bischoff T, Hornstein OP. Impairment of chemotactic activity of macrophages in chronic mucocutaneous candidosis. Arch Dermatol Res; 262:247-253, 1978.
9. Durendeau LPS, Carmona MCS, Siwady JGS, Ayala JRH. Candidiasis mucocutánea crónica. Expresión cutánea de anomalías inmunológicas. Reporte de un caso. Med Cutan Ibero-Latinoam. 14:357-363, 1986.
10. Goldberg LS, Bluestone R, Barnett EV, Landau JW. Studies on lymphocyte and monocytes function in chronic mucocutaneous candidiasis. Clin Exp Immunol 8:37-43, 1971.
11. Goldblum RM, Mader JT, Reinarz JA. Improved lymphocyte stimulation after ketoconazole treatment for chronic mucocutaneous candidiasis. Pediatr Res 15:596, 1981.
12. Herrod HG. Chronic mucocutaneous candidiasis in childhood and complications of non-Candida infection: A report of the Pediatric Immunodeficiency Collaborative Study Group. J Pediatr 116:377-382, 1990.
13. Higgs JM, Wells RS. Chronic mucocutaneous candidiasis: associated abnormalities of iron metabolism. Br J Dermatol 86(suppl.8):88-102, 1972.
14. Jorizzo IL. Chronic mucocutaneous candidosis. Arch Dermatol; 118:963-965, 1982.
15. Kirpatrick CH. Chronic mucocutaneous candidiasis. J Am Acad Dermatol; 31:s14-s17, 1994.
16. Proto G, Leoni S, Torossi I, Mazzolini A, Grimaldi F, Bertolissi F. Poliendocrinopatia autoimmune e candidiasi mucocutanea cronica. Minerva Med; 83:475-478, 1992.
17. Ro BI. Chronic mucocutaneous candidosis. Int J Dermatol; 27:457-462, 1988.
18. Van Der Meer JWM, Leijh PCJ, Van Den Barselaar M. Van Furth R. Function of phagocytic cells in chronic mucocutaneous candidiasis. BMJ; 1:147-148, 1978.
19. Zelazko ME, Suarez MA, Rivas ME, Bezrodnik L, Gaillard MI, Lonardo AM. Estudios linfocitarios, fenotipicos y funcionales en Inmunodeficiencias primarias. Medicina 49:135-139, 1989.

CAPÍTULO

Tratamento das Imunodeficiências

Anete Sevciovic Grumach
Alberto José da Silva Duarte

ABORDAGEM GERAL

ORIENTAÇÃO DE HIGIENE AMBIENTAL E PESSOAL

Considerando-se que muitos pacientes imunodeficientes apresentam quadros alérgicos concomitantes, orienta-se o controle ambiental. Quanto à higiene pessoal, deve-se ressaltar os cuidados com a pele e, principalmente, com os dentes, para que não se tornem focos infecciosos (vide Capítulo 2).

Devem, ainda, ser protegidos de uma exposição desnecessária à infecção. Propõe-se que durmam na sua própria cama, preferencialmente em quarto individual e que se mantenham longe do contato com indivíduos com infecção. Recomenda-se que não fumem ou tenham contato com fumantes.

NUTRIÇÃO E FUNÇÕES GASTROINTESTINAIS

O peso e a altura do paciente devem ser monitorizados a cada três ou seis meses. Uma queda no ganho pôndero-estatural pode sugerir uma imunodeficiência grave ou a ocorrência de um processo infeccioso, tumor ou doença auto-imune, mais freqüentes no imunodeficiente.

A importância do estado nutricional também se deve à repercussão de deficiências protéicas e de oligoelementos sobre a resposta imune, o que pode resultar em agravante do estado imunológico. Orienta-se evitar alimentos mal cozidos.

ASPECTOS PSICOLÓGICOS

As restrições sociais e de rotina de vida impostas ao paciente imunodeficiente acabam gerando distúrbios emocionais que devem ser abordados. A criança deve ser encorajada a brincar ao ar livre, com um grupo pouco numeroso de crianças, praticar atividades esportivas e outras atividades extracurriculares, alcançando uma vida o mais próximo do normal.

Considerando-se que o tratamento com imunoglobulina ou outras terapêuticas tem permitido uma boa sobrevida, os pais devem evitar a superproteção. A repercussão do diagnóstico sobre a dinâmica familiar deve ser sempre considerada.

PROBLEMAS RESPIRATÓRIOS

Como os quadros pulmonares são responsáveis por grande parte das complicações desenvolvidas em muitas formas de imunodeficiências, um cuidado especial deve ser dedicado ao trato respiratório.

A sinusite deve ser suspeitada se o paciente apresentar secreção nasal purulenta ou visualização de secreção em retrofaringe, tosse persistente, obstrução nasal ou cefaléia frontal. A identificação do agente infeccioso é recomendável sempre que possível e a tomografia de seios da face ou a radiografia podem ser exames auxiliares. O tratamento com antibioticoterapia deve ser instituído por períodos prolongados.

A maioria das imunodeficiências manifesta-se por pneumonias que devem ser tratadas imediatamente para que se evite as complicações. Se o paciente mantém deficiência de anticorpos apesar da posição das imunoglobulinas, a dose de gamaglobulina endovenosa pode ser aumentada. Em caso de tosse crônica ou sibilância, a função pulmonar deve ser avaliada e o paciente pode se beneficiar do uso de broncodilatadores. Quando o paciente desenvolve infiltrados pulmonares não responsivos à antibioticoterapia, um lavado broncoalveolar ou biópsia pulmonar podem ser recomendados. Nos imunodeficientes que desenvolveram doença pulmonar crônica, um programa de fisioterapia respiratória deve ser proposto (Tabela 40.1).

PROBLEMAS CUTÂNEOS

Alterações cutâneas como eczema, piodermites, telangiectasia, verrugas e molusco contagioso podem ocorrer em imunodeficientes. Nos quadros de eczema, a postura é a mesma proposta para pacientes alérgicos e estas manifestações clínicas são comuns na síndrome de Wiskott-Aldrich ou na síndrome de Hiper-IgE. As complicações infecciosas ocorrem na síndrome de Hiper IgE ou na candidíase mucocutânea, sendo necessário o uso de antibióticos ou antifúngicos.

Tabela 40.1
Complicações nas Imunodeficiências Primárias

Artrite	Amiloidose
Hepatite crônica	Colangite esclerosante
Doença pulmonar crônica	Problemas psicossociais
Tumores em geral	Tumores linforreticulares
Reações vacinais: infecções sistêmicas por BCG, poliomielite paralítica, pneumonia por células gigantes (sarampo), vaccínia gangrenosa	

ANTIBIOTICOTERAPIA E TERAPIA ANTIVIRAL

O tratamento com antibióticos precocemente pode salvar a vida de imunodeficientes e deve ser introduzido mesmo que o processo infeccioso não seja confirmado posteriormente. As culturas de orofaringe, secreções ou hemoculturas devem ser realizadas sempre que possível e obtidas antes da antibioticoterapia. Se a infecção não responde ao tratamento, deve-se considerar a possibilidade de infecção fúngica, por Micobactéria, vírus ou protozoários (*P. carinii*).

O uso de antivirais, como aciclovir, pode ser necessário em condições como herpes simplex grave, varicela ou herpes zoster. Ainda, nas infecções por vírus sincicial respiratório ou parainfluenza em imunodeficiências graves pode-se utilizar a ribavirina aerossol.

Em procedimentos cirúrgicos ou tratamentos dentários, a antibioticoterapia profilática deve ser indicada. Nos pacientes com quadros de sinusite preexistente, a antibioticoterapia profilática também tem sido indicada por alguns grupos que atendem imunodeficientes.

Profilaxia para Pneumonia por *Pneumocystis Carinii*

Em distúrbios caracterizados por infecções generalizadas e rápidas, nas imunodeficiências humorais com infecções apesar do uso de gamaglobulina endovenosa e nos distúrbios de fagócitos sem outros tipos de terapia, os antibióticos contínuos profiláticos são utilizados.

Para pacientes com imunodeficiências celulares primárias ou secundárias, a profilaxia para *P. carinii* deve ser utilizada e segue o esquema proposto para o HIV (CDC, 1991), com o uso de sulfametoxazol-trimetoprim. A dose proposta é de 160mg/m² de trimetoprim e 750 mg/m² de sulfametoxazol divididos em duas doses diárias, três vezes por semana (Tabela 40.2).

Tabela 40.2
Indicações para Profilaxia de Pneumonia por *Pneumocystis carinii*

Critérios do Centro de Controle de Doenças, EUA

Idade	*Contagem de CD4⁺*
< 12 meses	*< 1.500 céls./ml*
12-23 meses	*< 750 céls./ml*
2-5 anos	*< 500 céls./ml*
> 5 anos e adultos • Pacientes com CD4⁺ • História anterior de pneumonia por *P. carinii* • Síndrome de Hiper IgM ligada ao X	*< 200 céls./ml* < 25% dos linfócitos totais

Imunização

O esquema vacinal deve ser aplicado com restrições para cada imunodeficiência. A indicação de vacinas de agentes vivos atenuados como varicela, poliovírus, sarampo, rubeóla, caxumba e BCG deve ser evitada em todas as imunodeficiências humorais e celulares graves, devido ao risco de infecção induzida pela vacina. Além disso, em pacientes com distúrbios de fagócitos como na doença granulomatosa crônica, deve-se evitar a aplicação da vacina BCG, pelo mesmo risco descrito. A poliomielite paralítica, a encefalite crônica e a eliminação do poliovírus prolongada no trato gastrointestinal são complicações descritas para a vacinação oral contra a poliomielite em imunodeficientes. Os parentes ou outros moradores da casa do paciente não deveriam receber esta vacina devido a risco de transmissão ao imunodeficiente.

A aplicação de vacinas contra o vírus influenza e pneumococo pode ser indicada em pacientes com imunidade humoral adequada e suscetíveis a infecções respiratórias freqüentes.

As vacinas com agentes mortos podem ser aplicadas em imunodeficientes, inclusive com a finalidade de avaliar a sua capacidade de produzir anticorpos específicos. O resumo do esquema vacinal para imunodeficientes está descrito na Tabela 40.3 (vide Capítulo 41).

Precauções: Transfusões Sangüíneas

A administração de sangue e derivados deve ser cautelosa para se evitar reações enxerto *versus* hospedeiro, por exemplo. A irradiação do hemoderivado deve ser indicada para que não haja sensibilização do indivíduo.

Tabela 40.3 Imunização de Pacientes com Imunodeficiências						
Vacinas	*Deficiência de IgA*	*ID humorais*	*ID celulares*	*ID combinadas*	*Distúrbios de fagócitos*	*Deficiências de complemento*
Poliovírus oral	Não	Não	Não	Não	Sim	Sim
Poliovírus injetável	Sim	Não	Sim	Não	Sim	Sim
DPT	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Sarampo	Sim	Não	Não	Não	Sim	Sim
Caxumba	Sim	Não	Não	Não	Sim	Sim
Rubéola	Sim	Não	Não	Não	Sim	Sim
BCG	Sim	Não	Não	Não	Não	Sim
Haemophilus	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Pneumococo	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Hepatite A e B	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Varicela	Sim	Não	Não	Não	Sim	Sim
Influenza	Sim	Não	Não	Não	Sim	Sim

Obs.: embora algumas vacinas possam ser aplicadas, a imunização não resultará em resposta vacinal.

TERAPÊUTICA ESPECÍFICA

IMUNOGLOBULINA (IG) PARA USO INTRAMUSCULAR (IM), SUBCUTÂNEO (SC) OU ENDOVENOSO (EV)

Imunoglobulina Intramuscular

A imunoglobulina é preparada de um *pool* de soros humanos pelo fracionamento com álcool de Cohn (fracionamento Cohn II). Este processo, da forma como foi desenvolvido, é utilizado para produzir três frações protéicas: um concentrado de IgG, fatores VII e IX de coagulação e albumina sérica humana. A albumina é a única fração que não requer purificação adicional antes do seu uso. As outras proteínas devem ser isoladas por procedimentos adicionais ou ser submetidas a processos especiais. A composição da IG é, na sua maioria, 95% de IgG, com quantidades pequenas de IgM e IgA, além de outras proteínas séricas.

A IgG produzida pelo fracionamento com etanol pode ser utilizada para injeções intramusculares ou subcutâneas e é intermediária na produção de IG-IV. Contaminantes destas frações de IgG incluem IgA, IgM, albumina, ativador da pré-calicreína, fatores de coagulação ativados, proteínas do complemento, plasmina e plasminogênio. Apesar das concentrações relativamente baixas, muitos destes contaminantes poderiam produzir reações durante a infusão endovenosa. Além disso, a plasmina e o plasminogênio são responsáveis pela produção de fragmentos de IgG que se correlacionam com a redução da atividade de anticorpo durante a produção e a estocagem dos preparados de IG.

Esta preparação remove a maioria das outras proteínas séricas e vírus vivos (por exemplo, HIV, hepatite B etc.), obtendo-se, assim, um produto estéril para uso intramuscular ou endovenoso.

A IG-IM é formulada em concentrações de cerca de 165mg/ml e contém 0,3 M de glicina, 0,9% de cloreto de sódio e 0,1g/l de mertiolate, ajustados para um pH de 6,8 e estocadas a 5°C. Com o tempo, as IG-IM tendem a formar agregados e/ou partículas maiores.

A dose usual de IG para deficiências humorais é de 100mg/kg/mês do produto comercial. O dobro ou o triplo da dose pode ser administrado no início do tratamento, distribuindo-se

durante a primeira semana, sem exceder 20 ou 30ml/semana. Deve ser aplicada em múltiplos locais para evitar mais que 5ml em cada local de injeção. Abscessos estéreis, fibrose e lesão do nervo ciático podem ocorrer.

O aumento dos níveis de IgG séricos do paciente após a injeção intramuscular varia com o indivíduo, a dose, absorção do medicamento, proteólise no local e distribuição nos tecidos (Tabela 40.4).

Tabela 40.4
Vantagens e Desvantagens do Uso de Imunoglobulinas Endovenosa, Subcutânea ou Intramuscular

Imunoglobulina	*Intramuscular*	*Subcutânea*	*Endovenosa*
Dose	100-200mg/kg/mês	100-200mg/kg/semana	400-500mg/kg/mês
Aplicação	Fácil	Necessita bomba de infusão	Necessita pessoal especializado
Níveis sangüíneos	Pouco confiáveis	Mais confiáveis	Previsíveis
Efeitos colaterais	Pouco freqüentes	Mais freqüentes que IM	Freqüentes
Ocorrência dos efeitos adversos	1%	0,9%	5-15%
Efeitos colaterais mais freqüentes	Dor no local da injeção	Cefaléia, náuseas	Rubor, cefaléia, febre, náuseas

Imunoglobulina Subcutânea

Como alternativa ao uso intramuscular, a IG pode ser administrada por via subcutânea lenta (0,005-0,2ml/kg/hora ou 1-3ml/hora). A dose de manutenção usual é de 100mg/kg/semana, precedida por dois dias consecutivos de terapia como dose de ataque. As infusões são administradas na parede abdominal e/ou região glútea com o auxílio de uma bomba de infusão. São bem toleradas e permitem ao paciente receber maiores concentrações de IgG. Em alguns pacientes com dificuldade, devido ao alto custo de IG-IV, esta forma de terapia pode ser utilizada. Também tem sido indicada em pacientes com reações anafiláticas ao uso IM ou IV, quando o acesso venoso para IG-IV é difícil ou quando há um episódio anterior de meningite asséptica.

Estudos recentes têm mostrado poucas reações adversas, baixo custo, alcance de níveis séricos adequados e, ainda, permitem sua aplicação em casa, sem necessidade de atendimento hospitalar (Tabela 40.4). Para evitar a toxicidade por mercúrio, tem se recomendado aplicações subcutâneas com preparados para uso endovenoso (10-12%)*

Imunoglobulina Endovenosa (IG-IV)

Todas as IG-IVs comerciais são produzidas a partir de grandes *pools* de plasma humano processados pelo fracionamento com etanol na fase inicial. Entretanto, os concentrados de IgG obtidos devem ser submetidos a processos adicionais para que sejam infundidos por via endovenosa. Estes procedimentos diferem de produto para produto e têm impacto nas diferenças observadas entre os produtos comerciais.

Em 1962, a ativação espontânea do complemento (atividade anticomplementar) pelos agregados de IgG foi proposta como a principal causa de efeito adverso quando a IG-IM foi admi-

*Preparados para uso subcutâneo estão disponíveis em nosso meio.

nistrada por via endovenosa. Desde então, vários métodos foram utilizados: a remoção química de agregados por ultracentrifugação ou filtração em gel; o tratamento com enzimas proteolíticas; o tratamento com químicos que reduzem as ligações sulfidril, seguida pela alquilação das pontes dissulfeto livres; adição de dissacárides como agente estabilizante e incubação em pH baixo.

A IV-IG é o tratamento mais usado para as imunodeficiências primárias e secundárias, com diversas vantagens relacionadas ao uso endovenoso, como a facilidade de se aplicar doses altas, uma ação mais rápida, não há perda nos tecidos por proteólise e elimina a dor das injeções intramusculares (Tabela 40.5).

Tabela 40.5
Indicações de Reposição de Imunoglobulina nas Imunodeficiências Primárias

Deficiências de Anticorpos
Agamaglobulinemia ligada ao X
Imunodeficiência comum variável
Síndrome de Hiper IgM
Hipogamaglobulinemia transitória da infância (em casos selecionados)
Deficiência de subclasse de IgG com ou sem deficiência de IgA (em casos selecionados)
Deficiência de anticorpos com imunoglobulinas séricas normais
Deficiências Combinadas
Imunodeficiências combinadas
Síndrome de Wiskott-Aldrich
Ataxia telangiectasia
Nanismo com membros curtos
Síndrome linfoproliferativa ligada ao X (possível benefício)

A gamaglobulina de uso endovenoso deve ser indicada em todo imunodeficiente com comprometimento da imunidade humoral. A dose utilizada é de 400-500mg/kg/dia, administrada a cada três ou quatro semanas. Procura-se manter os níveis séricos de IgG maiores que 500mg/dl ou em nível de 350mg/dl acima do limite inferior. A infusão requer cerca de duas-quatro horas e a velocidade inicial para aplicação é de 0,5mg/kg/min e pode ser dobrada a cada 20-30 minutos, se não houver efeitos colaterais, atingindo até 2,0mg/kg/minuto.

Há cerca de 39 produtos comerciais disponíveis com características de preparo e atividade diferentes e sua escolha deve ser feita considerando-se a manutenção da atividade biológica das imunoglobulinas. Todas as preparações oferecem meia-vida aceitável (18-25 dias), contêm todas as subclasses de IgG, têm atividade anticomplementar mínima, apresentam boa quantidade e diversidade de anticorpos, são negativas para antígenos de superfície de hepatite B (HbsAg), hepatite C (HCV) e HIV. Poucos casos de hepatite C após a infusão de IG-IV foram descritos, e principalmente relacionados a certos lotes de imunoglobulinas (1994) (vide Bulário).

Outros fabricantes de IG-IV incorporaram procedimentos para inativar o vírus da hepatite C e a maioria dos outros vírus. Isto inclui o pH baixo, pepsina e tratamento pelo calor. Todos os procedimentos parecem efetivos, mas, nenhum pode garantir a total eliminação dos vírus. Não há transmissão do HIV pela administração da IG-IV. Alguns lotes derivados de plasma de doadores sob risco de doença de Creutzfeld-Jakob foram identificados, embora nenhum caso desta doença tenha sido transmitido pela IG-IV (Tabela 40.6.).

Os efeitos adversos ocorrem entre 5-15% das infusões e estão associados com a administração rápida em pacientes com infecções agudas concomitantes, em pacientes não tratados

Tabela 40.6 Fatores Relevantes para o Risco de Transmissão de Infecções Virais pela Imunoglobulina Endovenosa (IG-IV)
Uso de critérios de exclusão do doador
Triagem do doador para infecções virais (HIV-1, HIV-2, V, hepatites B e C)
Número de doadores para o *pool* de plasma
Testagem do *pool* de plasma para evidência de infecção viral
Uso de fracionamento a frio por etanol
Etapas finais virucidas após o fracionamento com álcool
Presença de anticorpos neutralizantes através do processo de preparação
Segregação e contenção do processo após a inativação viral
Formulação final da preparação e condições de estocagem antes da administração
Teste do preparado IV-IG para evidência de contaminação viral

Fonte: Yap PL, 1997.

previamente ou quando um período maior transcorreu entre as infusões (maior que seis semanas de intervalo). As reações menores podem ser evitadas ou diminuídas reduzindo-se a velocidade de infusão. Pacientes com cefaléias, calafrios, náuseas, vômitos ou mialgia/artralgia podem ser pré-tratados com aspirina, acetaminofen ou hidrocortisona. Eventualmente, a troca de produto pode reduzir as reações. Mais raramente, reações anafiláticas com risco de vida podem ocorrer. Pacientes com deficiência de IgA podem desenvolver IgG anti-IgA ou IgE contra as pequenas quantidades de IgA presentes nas preparações de IG-IV. Nestes casos recomenda-se a administração de produtos com baixas concentrações de IgA ou de plasma deficiente de IgA (Tabela 40.7).

Tabela 40.7 Efeitos Imunomodulatórios das Imunoglobulinas Endovenosas (IG-IV)
Neutralização de auto-anticorpos circulantes (dependente da região V)
Neutralização de superantígenos (dependente da região V)
Bloqueio funcional dos receptores Fc em macrófagos esplênicos (dependentes de Fc)
Inibição do dano mediado por complemento (dependente de Fc)
Alterações na solubilidade e *clearance* de imunocomplexos (dependente de região Fc e V)
Modulação da produção e liberação de citocinas pró-inflamatórias e antagonistas de citocinas (dependente de regiões Fc e V)

Terapia de Reposição de Enzima

Em alguns pacientes, a imunodeficiência combinada grave ocorre por ausência de adenosinodeaminase (ADA) ou purino nucleosídeo fosforilase (PNP). A reposição destas enzimas foi anteriormente tentada pela administração de eritrócitos irradiados, entretanto, este tratamento não foi bem-sucedido. A reposição parcial da enzima foi feita através do uso de ADA bovina pela conjugação com polietilenoglicol. A administração deste produto resultou em melhora clínica em vários pacientes, mas alguns somente por tempo limitado (vide Capítulo 33).

TERAPIA COM CITOCINAS

A terapia com citocinas tem sido utilizada com sucesso em algumas imunodeficiências. O melhor exemplo é o uso de interferon gama em pacientes com Doença Granulomatosa Crônica (vide Capítulo 36). Segundo estudo multicêntrico duplo cego placebo controlado, realizado com a administração de interferon gama por via subcutânea, semanalmente, verificou-se aumento da atividade do *burst* oxidativo em alguns pacientes e redução em 72% da ocorrência de infecções (Tabela 40.8.). Estes resultados também foram observados em estudo de Condino-Neto e cols., em nosso meio.

Tabela 40.8
Uso de Intereferon Gama Recombinante em Pacientes com Doença Granulomatosa Crônica

		% de pacientes sem infecção grave	
Variável	*Pacientes (n = 128)*	*Interferon gama*	*Placebo*
Idade			
< 10 anos	52	81	20
> 10 anos	76	73	34
Herança			
Ligada ao x	86	79	33
AR	42	71	39
Atb profilático			
Sim	111	78	33
Não	17	69	28
Total		77	30

Fonte: The International Chronic Granulomatous Disease Cooperative Study Group. A controlled trial of interferon gamma to prevent infection in chronic granulomatous disease. N Engl J Med, 119:343-54, 1991.

O fator estimulador de colônia de granulócitos (G-CSF) mostrou-se eficaz no tratamento da neutropenia congênita (doença de Kostmann), neutropenia cíclica ou outras imunodeficiências com neutropenia.

A terapêutica com IL-2 pode beneficiar crianças com imunodeficiência combinada grave que tenham deficiência seletiva de IL-2, e em algumas situações como imunodeficiência comum variável poder indicada.

Outros anticorpos monoclonais de citocinas e receptores de citocinas solúveis tem sido utilizados com a finalidade imunossupressora ou antitumoral.

Transplante de Medula Óssea

O primeiro transplante de medula óssea alogênico bem-sucedido foi realizado em pacientes com imunodeficiência (imunodeficiência combinada grave e síndrome de Wiskott-Aldrich) em 1968. A primeira correção completa de um distúrbio genético de uma célula totipotente hematopoiética foi alcançada em um paciente com Wiskott-Aldrich em 1976. O primeiro TMO com doador histocompatível não relacionado foi realizado em uma criança com imunodeficiência combinada grave em 1977, e o primeiro transplante haploidêntico depletado de célula T foi realizado nos anos 1980. Cerca de 18 imunodeficiências primárias diferentes foram curadas através do transplante de medula óssea, incluindo as diferentes formas de imunodeficiência combinada grave e outras imunodeficiências de célula T, síndrome de Wiskott-Aldrich, várias doenças de fagócitos e, mais recentemente, síndromes de Hiper IgM e proliferativa

ligada ao X (Tabela 40.9). O TMO foi também aplicado como uma fonte de células T maduras para corrigir, pelo menos por algum tempo, a linfocitopenia T grave observada na síndrome de Di George.

Tabela 40.9
Principais Indicações de Transplante de Medula Óssea nas Imunodeficiências Primárias

Imunodeficiências Combinadas Graves	Disgenesia reticular Alinfocitose Ausência de linfócitos T (herança autossômica recessiva ou ligada ao X) Deficiência de adenosina deaminase
Deficiências de célula T	Síndrome de Omenn Deficiência purino nucleosídeo fosforilase Deficiência do complexo de histocompatibilidade principal classe II Imunodeficiência com hipoplasia cartilagem-cabelo Síndrome de Wiskott-Aldrich Agranulocitose
Doenças de Fagócitos	Deficiência de adesão leucocitária Doença granulomatosa crônica Síndrome de Chédiak-Higashi Linfo-histiocitose hemofagocítica familiar
Hiper IgM ligada ao X (deficiência de ligante CD40) Síndrome linfoproliferativa ligada ao X (Síndrome de Purtillo)	

Considerando-se uma melhor compreensão da biologia molecular do complexo de histocompatibilidade principal e a identificação de antígenos associados a células T, como alternativas para o TMO de doadores geneticamente HLA idênticos, foi proposto o uso de doadores parcialmente relacionados, assim como doadores não relacionados.

Os resultados com o TMO melhoraram com o diagnóstico precoce, a prevenção de complicações com risco de vida, tais como a doença enxerto *versus* hospedeiro induzida por transfusão e com a disponibilidade de antibióticos mais efetivos. Na Europa, o índice de cura tem sido maior que 90% desde 1983 (doadores HLA idênticos).

A característica mais marcante do TMO de HLA idênticos para ID combinada grave é a falta absoluta de necessidade de condicionamento (imunossupressão), a raridade de doença enxerto *versus* hospedeiro aguda e crônica e o rápido desenvolvimento das funções de células B e T pós-transplante. Em alguns pacientes a deficiência de células B persiste e estes precisam ser medicados com imunoglobulina endovenosa.

Como em outros casos de receptores de TMO, somente aproximadamente 20% dos pacientes com ID combinada grave têm irmãos HLA idênticos. O TMO HLA fenotipicamente idêntico de doadores relacionados foi também utilizado com sucesso, apesar de o índice de sucesso ser menor quando comparado a transplantes idênticos genotipicamente (65% *versus* 85%).

Assim que os métodos de depleção de células T se tornaram disponíveis, o TMO de HLA parcialmente compatível foi proposto como uma alternativa ao transplante de fígado fetal (utilizado para ID combinada grave). Reisner e cols. (1983) utilizaram com sucesso a combinação de aglutinação com soja e formação de rosetas com eritrócitos de carneiro para remover as células T da medula. Obtiveram-se bons resultados com o desenvolvimento de função imuno-

lógica em cerca de 60% dos relatos da literatura. O prognóstico deste procedimento não foi influenciado pelo tipo de ID combinada grave ou pelo método aplicado para separar as células T. Os principais fatores associados à resposta ao transplante foram a presença de infecção pulmonar antes do TMO, a ausência de ambiente protetor e o uso de regimes de condicionamento (Tabela 40.10).

Tabela 40.10 **Transplante de Medula Óssea nas Imunodeficiências**
HLA genotipicamente idênticos
HLA fenotipicamente idênticos
HLA parcialmente semelhantes
Doadores não relacionados

FALHA DE ENXERTO E REAÇÃO ENXERTO *VERSUS* HOSPEDEIRO

Vários fatores foram propostos para o alto índice de falha do enxerto em transplantes de medula óssea de HLA não idênticos depletados de células T: a atividade de células NK; enxerto de células T maternas em pacientes com ID combinada grave e a presença de substratos tóxicos (como a deoxiadenosina) em pacientes deficientes de adenosina deaminase (ADA), que pode bloquear a proliferação da célula totipotente.

A rejeição do enxerto é rara em receptores de medula de irmão HLA idêntico. Mais freqüentemente, a reação ocorre devido à toxicidade por drogas ou infecção associada. A função reduzida do enxerto persistentemente está associada a uma alta mortalidade.

A falha do enxerto devido à rejeição ocorre em duas condições. A primeira é decorrente do uso de doadores HLA relacionados. A falha em manter o enxerto é observada em 5% dos pares HLA fenotipicamente relacionados, 7% a 10% de pares de um HLA *locus* relacionados, 15-25% de dois e três pares de *locus* de HLA relacionados. A segunda condição ocorre na medula de HLA idênticos ou HLA não idênticos depletados de célula T.

DOENÇA ENXERTO *VERSUS* HOSPEDEIRO (DEVH)

Fisiopatologia

Para que a DEVH ocorra, o enxerto deve conter células imunologicamente competentes, o receptor deve expressar antígenos tissulares que não estejam presentes no doador e o receptor deve ser incapaz de desenvolver uma resposta efetora para destruir células transplantadas.

A DEVH aguda é causada por células T alorreativas dirigidas contra antígenos de histocompatibilidade não CPH (complexo de histocompatibilidade principal) mostrados às células apresentadoras de antígenos (APC) ou dirigidos contra CPH quando a incompatibilidade HLA existe. As citocinas parecem ter um importante papel na patogênese, podem mediar o dano tissular, dirigir as células efetoras na DEVH e modular o estado de imunossupressão acompanhando a DEVH. O fator de necrose tumoral alfa pode ser o mediador principal.

Múltiplos mecanismos estão envolvidos na destruição tissular da DEVH. Os órgãos alvo primários são a pele, fígado e trato gastrointestinal. Os sistemas hematopoiéticos, linfóides e pulmões são os mais envolvidos a seguir. A razão para a localização não é conhecida. Acredita-se que se relacione com a não diferenciação das células epiteliais contendo antígenos de superfície primitivos. Entretanto, nenhum tecido é poupado.

Características Clínicas

A DEVH ocorre alguns dias após a infusão de células T. O sintoma inicial é uma erupção eritematopapular que se espalha pelo corpo, tornando-se generalizada, e envolve as regiões palmares e plantares. Nas formas mais leves, como em TMO HLA equivalentes, este pode ser o único sintoma e a pele clareia em uma semana. Mais freqüentemente, as lesões cutâneas tornam-se inflamadas e purpúricas. Lesões bolhosas podem ser vistas, na forma mais extrema, com uma síndrome de pele escaldada com total desnudamento.

O envolvimento do fígado e trato gastrointestinal acontece em alguns dias. Ocorre uma hepatomegalia leve e elevação das enzimas hepáticas. A hiperbilirrubinemia pode ocorrer ou não. O envolvimento intestinal manifesta-se por dor abdominal e diarréia aquosa. O quadro pode evoluir para insuficiência hepática, sangramento intestinal e íleo paralítico. O envolvimento ocular manifesta-se por conjuntivite, lacrimejamento excessivo e fotofobia.

Uma escala de gravidade tem sido utilizada, variando de Grau 1 a Grau 4 (usualmente fatal).

A maioria dos quadros de DEVH intra-uterinos apresenta-se com uma eritrodermia e alopecia. O envolvimento hepático e intestinal é mínimo.

A DEVH crônica pode evoluir da doença aguda, reaparecer ou desenvolver-se após uma resolução aparente da fase aguda. Uma DEVH que ocorre acima de 100 dias após o transplante foi denominada de crônica, entretanto, a caracterização do quadro crônico deve ser estabelecida com base nas manifestações clínicas. A característica mais importante da DEVH crônica é sua expressão clínica como uma mistura de doenças auto-imunes. A textura da pele lembra do escleroderma, contraturas articulares e úlceras atróficas estão presentes. As lesões de pele e mucosa oral assemelham-se às observadas no líquen plano. A síndrome *sicca* pode afetar a mucosa ocular, boca, vias aéreas e esôfago. Há dificuldade em se alimentar e a desnutrição freqüentemente ocorre. A bronquiolite obliterante pode ocorrer e resultar no óbito do paciente.

Na presença da DEVH crônica, a restauração da imunidade é retardada e o paciente pode se tornar suscetível à infecção. A morte por infecção é o evento terminal na DEVH crônica.

Achados Laboratoriais

Na doença aguda, as enzimas hepáticas, particularmente a gama glutamiltransferase (GGT), estão muito aumentadas. Apesar da elevação dos níveis de aspartato e alanina aminotransferases, as concentrações de GGT estão desproporcionalmente altas. O grau de hiperbilirrubinemia é variável e quando está profundamente aumentado o prognóstico torna-se reservado.

As biópsias mostram lesões em criptas intestinais, ductos biliares e pele. Na pele há invasão de linfócitos da epiderme com destruição de queratinócitos e predominam células T CD8+.

Na DEVH crônica, as lesões cutâneas mostram atrofia, lesões liquenóides e fibrose da hipoderme. O fígado mostra lesões avançadas com obliteração dos ductos biliares e acentuada colestase. Os órgãos linfóides mostram-se mais afetados com atrofia tímica e depleção de linfócitos; redução dos centros germinativos nos linfonodos. Com a progressão da doença desenvolve-se neutropenia e trombocitopenia. No intestino, observa-se edema de parede, desaparecimento das dobras ileais, estenose e dilatação pós-estenótica.

Tratamento e Prevenção

A prevenção baseia-se na interferência com a função da célula T. Nos produtos de transfusão sangüínea procede-se a irradiação para destruir células T maduras, ou ainda, na medula é feita a depleção de células T.

A administração de imunossupressores pode estabelecer a profilaxia da DEVH, assim como anticorpos contra células T, globulinas antitimócitos ou anticorpos monoclonais conjugados a toxinas dirigidos contra células T. Na DEVH crônica deve-se manter a imunossupressão (ciclosporina e prednisona).

Terapia Gênica

Com a identificação dos defeitos nos genes, a correção através da terapia gênica tem sido desenvolvida. O princípio, de forma simplificada, refere-se à extração de amostras de células da medula óssea do paciente, inserindo-se uma cópia normal do gene defeituoso e infundindo-se novamente no paciente. Este procedimento não exige a imunossupressão do receptor. Não há, portanto, risco de reação enxerto *versus* hospedeiro. É possível que o hospedeiro rejeite as células "modificadas" (Fig. 40.1).

Fig. 40.1 — *Esquema representativo da terapia gênica.*

PREVENÇÃO

A prevenção das imunodeficiências está limitada a evitar certos agentes infecciosos que podem alterar a imunidade, aconselhamento genético para famílias com risco e o diagnóstico pré-natal da doença. Entretanto, apesar dos esforços, pouco resultado será obtido na prevalência das imunodeficiências.

A atuação para reduzir a ocorrência de infecções que interferem com a resposta imunológica é muito limitada. Uma situação que pode ser citada como bem-sucedida é a diminuição das imunodeficiências secundárias decorrentes da infecção por rubéola ou sarampo, após a implantação de campanhas vacinais.

Quanto ao aconselhamento genético, vários aspectos podem ser abordados. Os familiares de pacientes com deficiências da imunidade humoral ou de complemento devem ser avaliados laboratorialmente para estes fatores imunológicos, uma vez que se tratam de imunodeficiências com padrão familiar. Na prática, o esclarecimento da família sobre a possibilidade de ocorrência da imunodeficiência no concepto não modifica a decisão de uma nova gestação.

O diagnóstico pré-natal da imunodeficiência pode auxiliar em uma abordagem precoce dos pacientes como na realização de transplante com células de cordão ou transplante de medula óssea *in utero*. O aborto terapêutico não pode ser indicado em nosso país.

BIBLIOGRAFIA

1. Condino Neto A, Muscara MN, Bellinati-Pires MMS, Brandão AC, Grumach AS, De Nucci G. Effect of therapy with recombinant human interferon-γ on the release of nitric oxid by neutrophils and mononuclear cells from patients with chronic granulomatous disease. J Interferon Cytok Res, 16: 357-64, 1996.
2. Fischer A, Landais P, Friedrich W, Gerritsen B. Bone marrow transplantation (BMT) in Europe for primary immunodeficiencies other than severe combined immunodeficiency: a report from the European group for BMT and European group for immunodeficiency. Blood, 83(4): 1149-1154, 1994.
3. Fischer A, Landais P, Friedrich W, Morgan G, Gerritsen B. European experience of bone marrow transplantaion for severe combined immunodeficiency. Lancet, 336: 850-854, 1990.
4. Gardulf A, Hammarström L, Smith CIE. Home treatment of hypogammaglobulinemia with subcutaneous gammaglobulin by rapid infusion. Lancet 338:162-166, 1991.
5. Herschfield MS, Buckley RH, Greenberg ML, Melton AL. Treatment of adenosine deaminase deficiency with polyethylene glycol modified adenosine deaminase. N Engl J Med, 316:589-596, 1987.
6. Hilman BC, Sorensen RU. management options: SCIDS with adenosine deaminase deficiency. Ann Allergy, 72:395-403, 1994.
7. Hong R. Disorders of the T cell system IN Stiehm ER Immunologic disorders in infants & children, 4th ed, WB Saunders, Philadelphia, pp. 339-408, 1996.
8. Hooper JA. Production and properties of intravenous immunoglobulins IN Lee ML, Strand V Intravenous immunoglobulins in clinical practice, Marcel Dekker, New York, pp. 37-55, 1997.
9. McSweeney PA, Storb R. Bone marrow transplantation for hematologic malignancies and cancer. Immunol Allergy Clin N Am, 16(2):393-427, 1996.
10. Schiff RI, Sedlak D, Buckley RH. Rapid infusion of Sandoglobulin in patients with primary humoral immunodeficiency. J Allergy Clin Immunol, 88:61-67, 1991.
11. Stiehm ER. Conventional therapy of primary immunodeficiency diseases IN Ochs HD, Edvard Smith CI, Puck JM Primary immunodeficiency diseases: a molecular and genetic approach, Oxford University, New York, pp. 448-458, 1999.
12. Sundin U, Nava S, Hammarström L Induction of unresponsiveness against IgA in IgA-deficient patients on subcutaneous immunoglobulin in fusion therapy. Clin Exp Immunol, 112:341-346, 1998.
13. The International Chronic Granulomatious Disease Cooperative Study Group. A controlled trial of interferon gamma to prevent infection in chronic granulomatous disease. N Engl J Med, 119: 343-54, 1991.
14. Todd PA, Goa KL. Interferon gamma-1b: A review of its pharmacology and therapeutic potential in chronic granulomatous disease. Drugs 43(1):111-122, 1992.
15. Yap Pl. Viral safety of ivig. IN: Lee ML, Strand V. Intravenous immunoglobulins in clinical practice, Marcel Dekker, New York, pp. 67-106, 1997.

CAPÍTULO

Indicação de Vacinas e Imunoglobulinas para Imunodeprimidos

Lucia Ferro Bricks

INTRODUÇÃO

As vacinas representam uma das mais efetivas estratégias de controle das doenças infecciosas, entretanto muitas doenças preveníveis por imunização ainda causam milhões de óbitos por ano no mundo. Até a década de 1970, raras eram as publicações relacionadas à vacinação de imunodeprimidos; entretanto, nas últimas duas décadas, com o surgimento e a disseminação da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), tornou-se imprescindível o estudo da imunização para pessoas imunocomprometidas, pois em 1995 mais de 185 milhões de indivíduos já haviam sido infectados pelo HIV especialmente nos países em desenvolvimento. Além da epidemia de Aids nos últimos 20 anos observou-se um grande aumento na sobrevida de indivíduos que apresentam graus variáveis de comprometimento da imunidade devido a doenças crônicas ou à terapêutica imunossupressora.

Atualmente, os portadores de doenças cardiovasculares, doença pulmonar obstrutiva crônica, mucoviscidóticos, diabéticos, alcoólatras, hepatopatas crônicos, indivíduos esplenectomizados e pacientes com neoplasias têm maiores chances de sobrevida e algumas doenças consideradas letais até a década de 1950 podem ser curadas. Nos melhores centros, mais da metade das crianças com leucemia linfocítica aguda é curada e muitos indivíduos sobrevivem à custa dos transplantes de rins, fígado, medula óssea e outros órgãos. Também foi possível aumentar a sobrevida de prematuros, recém-nascidos de muito baixo peso e pessoas idosas graças aos novos avanços na farmacologia e na tecnologia. Nos países em desenvolvimento, além da Aids, ainda são freqüentes outras doenças infecciosas, como sarampo, tuberculose, malária e calazar que causam comprometimento da imunidade.

Os imunodeprimidos apresentam altas taxas de infecção, não apenas pela doença de base, mas também devido à desnutrição, ao fato de freqüentemente necessitarem de procedimentos invasivos (cateterismos, aparelhos respiratórios, intubação) e internações hospitalares. Além disso estes indivíduos estão mais predispostos às infecções por germes resistentes aos antibióticos, pois freqüentemente recebem esses medicamentos (uso profilático e terapêutico). Dessa forma um dos maiores desafios no campo das imunizações é a obtenção de vacinas seguras e imunogênicas para proteger indivíduos que apresentam comprometimento da imunidade.

AVALIAÇÃO DOS RISCOS E BENEFÍCIOS DAS IMUNIZAÇÕES

A prescrição de vacinas e imunoglobulinas para os imunocomprometidos deve ser feita com base na avaliação dos riscos e benefícios da imunização. Normalmente as vacinas são

contra-indicadas para indivíduos que apresentam doença moderada ou grave como é o caso da maioria dos imunodeprimidos que apresentam imunodeficiência congênita combinada ou imunodepressão secundária à quimioterapia radioterapia ou a neoplasias malignas. Nestas condições a administração de vacinas contendo microrganismos vivos está associada a um alto risco de efeitos adversos (incluindo o óbito) pela disseminação dos agentes vivos atenuados. Além disso, na imunodepressão grave observa-se baixa imunogenicidade das vacinas. Por outro lado deve-se considerar que os imunodeprimidos constituem uma população de altíssimo risco para infecções causadas por diversos microorganismos e que mesmo com baixa eficácia algumas vacinas podem vir a beneficiá-los.

Nas diversas condições clínicas que podem estar associadas ao comprometimento da imunidade humoral e celular, além do aumento na taxa de infecções por germes oportunistas para os quais ainda não existe imunização, também se observa um aumento do número e da gravidade de infecções comuns causadas por vírus e bactérias para os quais existem vacinas disponíveis. O risco de bacteriemia e septicemia por *Streptococcus pneumoniae* é muito elevado em portadores do HIV, indivíduos com doenças neoplásicas e esplenectomizados e, apesar dos antibióticos, a letalidade da pneumonia e meningite por pneumococo supera 20%, mesmo nos países desenvolvidos. O *Haemophilus influenzae* do tipo b (Hib), que raramente causa infecções invasivas em pessoas imunocompetentes maiores de cinco anos de idade, é causa freqüente de pneumonia e bacteremia em adultos infectados pelo HIV pacientes portadores de neoplasias ou de doenças cardiopulmonares crônicas. A varicela, a gripe, o sarampo e a tuberculose apresentam altas taxas de complicação e óbito nos imunocomprometidos.

Infelizmente, apesar de a maioria das vacinas apresentar excelente imunogenicidade e eficácia em indivíduos imunocompetentes, não se pode concluir que sua efetividade será adequada nos imunodeprimidos. É importante lembrar que a defesa contra vírus e bactérias se deve à ação integrada da imunidade celular e humoral, e os títulos de anticorpos considerados protetores para pessoas normais podem ser insuficientes para proteger os imunodeprimidos. Em ratos esplenectomizados foi demonstrado que os títulos de anticorpos necessários para conferir proteção contra a septicemia por pneumococo são superiores aos títulos que protegem animais normais. Por outro lado, diversos estudos têm revelado que mesmo as vacinas mais imunogênicas em pessoas normais apresentam baixa imunogenicidade em indivíduos imunodeprimidos, e que a queda nos títulos de anticorpos após vacinação é mais rápida e intensa nestes indivíduos.

Como os imunodeprimidos constituem uma população heterogênea, tanto pelas diversas patologias de base associadas à imunodepressão como pelos diferentes esquemas terapêuticos aos quais são submetidos, torna-se muito difícil a realização de estudos para avaliar a verdadeira efetividade das vacinas nestes pacientes. Além das dificuldades na realização de estudos e na comparação dos resultados sobre eficácia vacinal em portadores de imunodeficiência congênita ou adquirida, deve-se ter em mente que os relatos sobre a eficácia clínica das vacinas em pessoas que apresentam imunidade comprometida muitas vezes são baseados na análise de coortes de sobreviventes e, dessa forma, as publicações devem ser analisadas com cautela.

PRINCIPAIS CONDIÇÕES ASSOCIADAS À DEFICIÊNCIA IMUNOLÓGICA

O grau de comprometimento da imunidade varia de acordo com a condição clínica, evolução da doença e/ou tipo de tratamento ao qual o indivíduo imunodeprimido está sendo submetido e, por este motivo, em cada situação deve-se avaliar as indicações e contra-indicações de cada uma das vacinas.

DEFICIÊNCIA DE ANTICORPOS E DE COMPLEMENTO

A imunodeficiência mais comum é a deficiência de anticorpos da classe IgA. A deficiência de IgA geralmente predispõe às infecções de mucosa com aumento da incidência de infecções

respiratórias agudas (otites, sinusites, pneumonias) e doenças diarréicas. Felizmente, nesta situação observa-se resposta adequada às vacinas que devem ser indicadas no mesmo esquema e doses recomendadas para pessoas imunocompetentes. A deficiência de subclasses da imunoglobulina G (IgG) foi descrita recentemente e parece estar mais associada ao comprometimento da resposta às vacinas polissacarídicas (contra pneumococo, meningococo e Hib) entretanto, como essas vacinas são muito seguras e pode haver resposta às custas do aumento na produção de outras subclasses de imunoglobulina, as vacinas polissacarídicas devem ser administradas aos portadores de deficiência de subclasses de IgG e sempre que possível deve-se fazer a dosagem de anticorpos para verificar a soroconversão após a vacinação.

A deficiência de complemento é uma situação rara, entretanto, predispõe a um aumento nas taxas de infecção por germes encapsulados. As vacinas antipneumocócica, contra o meningococo e Hib devem ser administradas a estes indivíduos de acordo com a idade cronológica.

USO DE CORTICOSTERÓIDES

O uso de corticosteróides é muito freqüente em diversas situações clínicas e, quando utilizados em dose superior à dose fisiológica, estes medicamentos podem prejudicar a resposta imunológica e a produção de anticorpos em resposta às vacinas, entretanto, ainda são desconhecidos a dose exata e o tempo de uso de corticosteróides necessários para suprimir a resposta imunológica.

Quando os corticosteróides são utilizados por períodos prolongados (mais de duas semanas) ou em doses elevadas (≥ 2mg/kg/dia ou 20mg/dia de prednisona ou equivalente), observa-se supressão da resposta imunológica e, nestas situações, as vacinas contendo agentes vivos (BCG; Sabin; sarampo; caxumba; rubéola; varicela; febre amarela; raiva; febre tifóide e rotavírus) estão formalmente contra-indicadas. No caso das vacinas que não contêm agentes vivos, recomenda-se adiar a vacinação por pelo menos três meses após a suspensão do tratamento com corticosteróides, a fim de se obter melhor resposta sorológica. Em situação de exposição aos agentes infecciosos, recomenda-se a imunoprofilaxia passiva. Geralmente as doses recomendadas de imunoglobulinas são as mesmas utilizadas em indivíduos normais, entretanto, após exposição ao sarampo, recomenda-se administrar a imunoglobulina humana no dobro da dose habitual.

A maioria dos autores considera que a imunodepressão não ocorre nas seguintes situações:

- uso de corticosteróides por período inferior a duas semanas;
- dose baixa ou moderada de corticosteróides (até 2mg/kg/dia ou 20mg/dia de prednisona ou equivalente na criança);
- uso de corticosteróides por via tópica inalatória, intra-articular ou em tendões.

Nas situações citadas as vacinas que não contêm agentes vivos devem ser recomendadas nas mesmas doses e esquema habitualmente recomendados para indivíduos normais.

IMUNODEPRESSÃO GRAVE NÃO ASSOCIADA À INFECÇÃO PELO HIV

Neste grupo estão incluídos os indivíduos com imunodeficiência combinada congênita; pacientes com doença granulomatosa crônica; leucemia; linfoma; neoplasias malignas generalizadas e aqueles que recebem tratamento com agentes alquilantes antimetabólitos radiação ou corticosteróides em doses elevadas. Geralmente nestas situações existe acentuado comprometimento da resposta imunológica às vacinas devido à própria doença de base ou à terapêutica imunossupressora.

Na imunodepressão grave, as vacinas contendo agentes vivos são contra-indicadas devido ao risco de disseminação do agente vacinal. Casos fatais de poliomielite, sarampo e de dissemi-

nação do BCG têm sido relatados após a vacinação de pessoas com imunodeficiência grave congênita ou adquirida e, sempre que possível, deve-se dar preferência à utilização de vacinas inativadas ou à imunização passiva (soros e imunoglobulinas) neste grupo de indivíduos. As vacinas que não contêm agentes vivos (difteria, tétano, coqueluche, Hib, influenza, pólio inativada, hepatite A e B, meningococo) são seguras e raramente causam efeitos adversos sistêmicos importantes entretanto sua imunogenicidade é baixa quando existe comprometimento acentuado da resposta imunológica. Por outro lado, deve-se considerar que as pessoas que apresentam comprometimento da imunidade constituem uma população de alto risco para infecções graves, especialmente pneumococo e hepatite por vírus B e *H. influenzae* e que, embora os títulos de anticorpos após a vacinação contra esses agentes sejam inferiores aos obtidos em pessoas normais (o que pode comprometer a efetividade das vacinas e a duração da proteção) comparando-se os riscos das infecções por esses agentes com os benefícios da vacinação, verifica-se que esta relação geralmente é favorável à utilização das vacinas que não contêm agentes vivos.

Para evitar o comprometimento da resposta imunológica às vacinas, recomenda-se adiar a vacinação, mesmo quando são utilizadas vacinas que não contêm agentes vivos. Após o uso de tratamentos com imunossupressores, observa-se que a resposta imunológica só irá ser restaurada após um intervalo de três meses a um ano, recomendando-se aguardar pelo menos três meses após o término do tratamento para administrar as vacinas.

Os estudos sobre a imunização de pessoas com leucemia, linfoma, deficiência de imunoglobulinas e daquelas submetidas a transplante de medula óssea revelam que a imunogenicidade das vacinas inativadas é baixa, os títulos de anticorpos após a vacinação destes indivíduos são inferiores aos obtidos em pessoas normais e, além disso, existe queda acentuada dos títulos de anticorpos, portanto, sempre que possível, deve-se dosar os anticorpos após a vacinação de imunodeprimidos para verificar se houve resposta adequada à imunização.

Ridgway e col. (1991) verificaram que 100% de 24 crianças portadoras de leucemia linfocítica aguda vacinadas contra tétano tinham anticorpos em níveis protetores um mês após a vacinação; 94% apresentavam títulos protetores contra o tétano e 86% títulos protetores contra o *Haemophilus influenzae* do tipo b, entretanto, os títulos de anticorpos foram inferiores aos obtidos em indivíduos normais e eram tanto mais baixos quanto mais intensa a terapêutica imunossupressora. Entretanto, em diversos outros estudos, foi possível verificar que a administração de uma segunda dose das vacinas conjugadas contra o Hib em crianças e adultos portadores de neoplasias que não haviam respondido de forma adequada à primeira dose da vacina contra o Hib foi capaz de aumentar em pelo menos 30% a 50% o número de indivíduos que soroconverteram. A segunda dose da vacina contra o Hib também elevou os títulos geométricos de anticorpo contra o Hib.

A imunogenicidade da vacina contra hepatite B também é mais baixa em imunodeprimidos e esta vacina é recomendada no dobro das doses habituais. Além disso, em todos os grupos de alto risco para hepatite por vírus B, recomenda-se a administração de nova dose sempre que os títulos de anticorpos anti-HBs caírem abaixo de 10mUI/ml.

Indivíduos Submetidos a Transplante de Medula Óssea

Após transplante de medula óssea observa-se que os transplantados apresentam acentuado comprometimento das funções dos linfócitos T e B, e perdem a imunidade previamente adquirida através de infecções naturais ou da vacinação. Como nesta situação o comprometimento da imunidade é muito acentuado, recomenda-se reiniciar o esquema vacinal com as vacinas inativadas somente *um ano após o transplante de medula óssea.* O esquema vacinal inclui: três doses dos toxóides tetânico e diftérico (intervalo de dois meses); vacinação contra hepatite B (três doses — 0, 1, 6 meses); vacinação anual contra influenza; vacina contra pneumococo e

contra *Haemophilus influenzae* do tipo b, a menos que o transplantado tenha anticorpos acima dos títulos considerados protetores.

Winston e col. (1983) verificaram que os títulos de anticorpos contra pneumococo de 39 indivíduos submetidos a transplante alogênico de medula óssea eram duas a 12 vezes inferiores àqueles observados em indivíduos normais, entretanto, a resposta à vacina 14-valente contra o pneumococo foi muito precária quando administrada até sete meses após o transplante de medula. Dessa forma, o uso da vacina logo após o transplante tem papel limitado em conferir proteção a estes indivíduos.

Indivíduos submetidos a transplante de medula óssea também apresentam baixos títulos de anticorpos contra o tétano e contra o Hib, e a resposta a estas vacinas também é muito precária até um ano após a realização do transplante; entretanto, recentemente, estudos realizados em Boston têm demonstrado que a vacinação dos doadores de medula óssea contra o tétano e o Hib (vacina conjugada) pode propiciar memória imunológica e aumentar a resposta à vacinação do indivíduo transplantado já a partir do terceiro mês após a realização do transplante de medula óssea. A imunização dos doadores de medula com as vacinas não conjugadas contra pneumococo e meningococo não foi capaz de estimular a resposta à revacinação após a realização do transplante de medula.

As vacinas que contêm agentes vivos (sarampo, caxumba, rubéola e febre amarela) só devem ser administradas dois anos após o transplante, para diminuir os riscos de disseminação dos agentes vacinais e aumentar a possibilidade de resposta às vacinas. Ainda não existem estudos sobre a segurança, imunogenicidade e eficácia das vacinas contra a varicela e contra rotavírus para este grupo de indivíduos e, portanto, estas vacinas não são recomendadas. Este grupo de indivíduos quando exposto ao sarampo ou à varicela deve receber a imunização passiva independentemente de sua situação vacinal.

Imunodeficiência Associada à Infecção pelo HIV

A infecção pelo HIV pode produzir um amplo espectro de comprometimento da imunidade, que varia desde os graus leves, que não são acompanhados de sintoma até o comprometimento da imunidade humoral e celular. Observa-se que, na infecção pelo HIV, inicialmente ocorre déficit da imunidade humoral, com diminuição da produção de anticorpos; conforme a doença progride, além do comprometimento da imunidade humoral, existe uma queda no número de linfócitos CD4+, com diminuição também da imunidade celular.

Diversos estudos têm demonstrado que a resposta às vacinas é bastante razoável nos indivíduos infectados pelo HIV que apresentam contagem de linfócitos CD4+ superiores a $200mm^3$, embora mesmo nestes indivíduos, os títulos de anticorpos possam ser inferiores aos obtidos após imunização de pessoas HIV-negativas. Conforme a doença progride, a resposta às vacinas é cada vez mais comprometida com menores taxas de soroconversão e baixos títulos de anticorpos. Dessa forma, indivíduos assintomáticos devem receber as vacinas recomendadas no esquema básico de imunização de preferência antes que ocorra queda nos números de linfócitos T CD4 +. Considerando-se a segurança das vacinas do calendário básico de imunizações e os riscos das doenças imunopreveníveis, a Organização Mundial de Saúde (OMS) recomenda que os pacientes portadores do HIV que não apresentam sintomas da doença (HIV-positivos assintomáticos) recebam as vacinas contra paralisia infantil, tuberculose, difteria, tétano e coqueluche, hepatite B, sarampo, caxumba e rubéola no mesmo esquema e doses indicados para indivíduos normais. Entretanto, deve-se ter cautela com algumas vacinas comentadas a seguir.

Vacina Contra Tuberculose (BCG)

A tuberculose é a principal causa isolada de morte por doença infecciosa no mundo sendo responsável por mais de 3 milhões de óbitos por ano. Em regiões onde a tuberculose é de alta

endemicidade como é o caso do Brasil, a OMS recomenda que a vacina BCG seja administrada precocemente às crianças (de preferência no primeiro mês de vida), independentemente do fato de a mãe ser ou não portadora do HIV. Esta recomendação se baseia nos seguintes fatos:

1. a tuberculose e a infecção pelo HIV são mais comuns em países pobres, onde é inviável fazer a triagem sorológica para o HIV em todas as gestantes;
2. existem enormes dificuldades para estabelecer o diagnóstico de infecção pelo HIV no recém-nascido. Praticamente todos os recém-nascidos de mães HIV-positivas apresentarão sorologia positiva para o HIV, entretanto, menos de 40% desenvolvem a doença e este percentual é ainda menor quando se administra a terapêutica anti-retroviral durante a gestação, no parto e nas primeiras semanas de vida do recém-nascido;
3. as formas graves de tuberculose (especialmente a meningite tuberculosa) ocorrem com maior freqüência em lactentes e, se a vacinação contra a tuberculose for administrada mais tardiamente, terá menor efetividade contra a meningite tuberculosa;
4. a infecção simultânea pelo HIV e pelo *Mycobacterium tuberculosis* é importante fator de mau prognóstico para ambas as doenças e apesar de a vacina contra tuberculose não ter eficácia muito alta, é capaz de conferir proteção superior a 50% contra todas as formas da doença e superior a 70% contra formas graves;
5. apesar de existirem alguns casos de disseminação do *M. bovis* e de óbitos causados pela disseminação do BCG em crianças HIV-positivas vacinadas contra a tuberculose antes do terceiro mês de vida, o risco de disseminação do *M. bovis* é baixo e a vacina BCG é considerada como importante medida de controle para as formas graves de tuberculose.

A vacina BCG é contra-indicada para os pacientes com sintomas de Aids. Existem poucas evidências de que a vacinação de adultos infectados pelo HIV possa trazer-lhes algum benefício, e como existem relatos de disseminação do BCG em adultos HIV-positivos, esta vacina é contra-indicada para adultos HIV-positivos ou doentes de Aids.

Vacina Contra Poliomielite

Sempre que possível, recomenda-se substituir a vacina oral contra a poliomielite pela vacina inativada em indivíduos portadores do HIV ou doentes de Aids, entretanto, apesar dos riscos potenciais de disseminação dos poliovírus atenuados, ainda não foi comprovado nenhum caso de disseminação do poliovírus vacinal em indivíduos infectados pelo HIV e, no nosso meio, como são realizadas as campanhas nacionais de imunização contra a pólio, é praticamente impossível evitar o contato de portadores do HIV com o vírus atenuado vacinal.

Vacina Contra Sarampo

Embora a resposta à vacina contra o sarampo (soroconversão) em pessoas infectadas pelo HIV esteja comprometida, esta vacina tem sido recomendada para pessoas portadoras do HIV (com ou sem sintomas) devido à sua segurança e à gravidade da infecção pelo vírus selvagem do sarampo. Em 1996, entretanto, após ter sido confirmado um óbito por pneumonia causada pelo vírus vacinal do sarampo em indivíduo HIV-positivo, o Órgão Assessor em Práticas de Imunização dos EUA (ACIP) recomenda cautela ao vacinar indivíduos HIV-positivos contra o sarampo. Em situações em que se conhece o estado de portador do HIV, o ACIP recomenda que seja feita previamente à administração da vacina contra o sarampo, a contagem de linfócitos CD4+, devendo-se evitar a administração da vacina quando a contagem de linfócitos CD4+ for inferior a:

- $750/mm^3$, em menores de um ano;
- $500/mm^3$, em crianças com idade entre um e cinco anos;

- 200/mm³, em indivíduos com mais de seis anos de idade.

Outro critério é o percentual de linfócitos T-CD4+ em relação à contagem total de linfócitos, considerando-se que existe imunodepressão grave quando o percentual de CD4+ for inferior a 15% em menores de 13 anos, ou inferior a 14% em indivíduos com 13 anos ou mais.

Estas mesmas recomendações têm sido feitas por alguns autores antes de administrar outras vacinas contendo agentes vivos (sarampo, caxumba, rubéola e BCG).

Vacinas que Não Contêm Agentes Vivos

As vias de transmissão do HIV e do vírus da hepatite B são as mesmas e os indivíduos HIV-positivos têm 20% a 30% de chance de já terem sido contaminados pelo vírus da hepatite B, quando é feito o diagnóstico de Aids em comparação com 6% a 10% dos controles. A vacina contra hepatite B é menos imunogênica em infectados pelo HIV (50% a 70% de soroconversão) e, além disso, esses indivíduos negativam mais rapidamente os anticorpos. Portanto, recomenda-se verificar a soroconversão após completar o esquema de vacinação em imunodeprimidos e, quando o título de anticorpos for inferior a 10mUI/ml, deve-se administrar de uma ou mais doses da vacina. As vacinas contra difteria, tétano e coqueluche (DPT DT dT T) e as vacinas polissacarídicas contra pneumococo, Hib e meningococo são inativadas e não apresentam riscos de disseminação em imunodeprimidos. São recomendadas no mesmo esquema e doses indicados para indivíduos normais. Deve-se ressaltar, todavia, que sua imunogenicidade é menor em indivíduos infectados pelo HIV e ainda faltam estudos sobre a necessidade de reforços.

É importante considerar que os indivíduos HIV-positivos apresentam alto risco de pneumonia, quando comparados à população geral e que, apesar do alto risco para infecções causadas por agentes oportunistas, as pneumonias adquiridas na comunidade são causadas por agentes habituais especialmente *Streptococcus pneumoniae* e *Haemophilus influenzae* do tipo b.

Em indivíduos infectados pelo HIV, o risco de doença invasiva por pneumococos é 100 vezes superior aos controles normais e a letalidade duas vezes maior. Neste grupo, observa-se que o título de anticorpos contra pneumococos antes da vacinação é três a cinco vezes inferior ao encontrado nos grupos controles. Como já foi demonstrado que, conforme a doença progride, diminui a resposta à vacina, recomenda-se vacinar o mais precocemente possível os indivíduos HIV-positivos enquanto não existe grande redução no número de linfócitos T CD4+. Não se pode esquecer que os pacientes HIV-positivos também estão mais sujeitos à infecção por bactérias resistentes aos antibióticos devido ao uso profilático de antibióticos e às freqüentes internações hospitalares, fato que dificulta e encarece os tratamentos.

Indivíduos HIV-positivos também apresentam elevado risco de pneumonia e bacteriemia por Hib. Segundo Muñoz e col. (1997), o risco dos portadores do HIV desenvolverem pneumonia e/ou bacteriemia por Hib é 25 vezes maior do que o encontrado em pessoas HIV-negativas. Os títulos de anticorpos contra o Hib em adultos portadores do vírus da AIDS são muito mais baixos que na população normal e, infelizmente, a resposta à vacina contra Hib em infectados pelo HIV também é inferior à obtida em pessoas imunocompetentes. A resposta às vacinas conjugadas contra o Hib tem boa correlação com a contagem de linfócitos T CD 4+, portanto, a vacinação de portadores do HIV contra o Hib deve ser feita de preferência, antes que haja queda significativa do número de linfócito T CD4 +. Quanto mais baixa a contagem de linfócitos T CD 4+, pior a resposta às vacinas. Observa-se que os títulos de anticorpos contra o Hib após a vacinação de portadores do vírus da Aids são, pelo menos, três vezes menores que os obtidos em indivíduos normais, especialmente quando a contagem de linfócitos T CD4+ é inferior a 200/mm³. Indivíduos HIV-positivos com baixa contagem de linfócitos T CD4+ respondem melhor à vacina não conjugada que às vacinas conjugadas contra o Hib, entretanto, a vacina polissacarídica não conjugada contra o Hib não estimula a memória de-

pendente de células T e, portanto, não se conhecem a eficácia e a duração da proteção desta vacina. Crianças HIV-positivas devem receber as vacinas conjugadas contra o Hib segundo o mesmo esquema indicado para crianças normais. Alguns estudos têm demonstrado que uma dose extra da vacina contra o Hib aumenta a soroconversão e os títulos de anticorpos contra o Hib, por isso alguns autores têm recomendado uma dose a mais da vacina contra o Hib para crianças e adultos portadores do vírus da Aids.

Recentemente, alguns estudos evidenciaram que indivíduos HIV-positivos vacinados contra tétano e influenza podem apresentar um aumento da carga viral nos primeiros dias após receberem essas vacinas, entretanto, esse aumento é transitório. Existem controvérsias sobre a ocorrência e o significado do aumento da carga viral em indivíduos HIV-positivos após a vacinação pois esse aumento foi observado em apenas alguns estudos e não observado em outros em que foram utilizadas as vacinas contra influenza, tétano, vacina contra pneumococo (23-valente e 4-valente conjugada) e contra *Salmonella typhi;* especialmente quando os indivíduos vacinados estavam recebendo terapia anti-retroviral. Embora os diversos estímulos antigênicos possam contribuir para o aumento da viremia em portadores do HIV, acredita-se que os benefícios da imunização com as vacinas inativadas sejam maiores do que os riscos desse aumento transitório na viremia.

Ainda não existem estudos sobre a eficácia e a segurança das vacinas contra varicela e contra rotavírus para indivíduos HIV-positivos, e estas vacinas não são recomendadas para pessoas infectadas ou portadoras do HIV, entretanto não existe necessidade de fazer triagem sorológica para o HIV antes de administrar estas vacinas.

Indivíduos Portadores de Doenças Crônicas

Diversas doenças crônicas estão associadas à imunodepressão. Portadores de doenças cardiorrespiratórias crônicas (incluindo asmáticos moderados ou graves), diabéticos, nefropatas, alcoólatras e hepatopatas apresentam alto risco para doenças causadas por pneumococo, Hib, hepatite B e influenza. Existem poucos estudos sobre a efetividade das vacinas em pacientes com doenças crônicas e a maioria inclui pequeno número de doentes. A eficácia da vacina contra hepatite B é mais baixa em pessoas portadoras de doenças crônicas, recomendando-se fazer a dosagem de anticorpos após completar o esquema; nefropatas crônicos e diabéticos devem receber dose dupla da vacina em esquema de quatro doses, e pacientes hemodialisados devem fazer sorologia anual, aplicando-se nova dose da vacina se os títulos forem inferiores a 10mU/ml.

A resposta às vacinas em pacientes com doenças crônicas é sempre mais comprometida quanto mais grave a doença de base, recomendando-se a vacinação precoce. A imunogenicidade da vacina antipneumocócica 23-valente, assim como a da vacina contra hepatite B, também é mais baixa em portadores de doenças crônicas que em pessoas saudáveis. Butler e col. (1993) demonstraram que apenas 49% dos portadores de diabetes mellitus e cardiopatias crônicas responderam à vacina antipneumocócica, entretanto mesmo havendo baixa imunogenicidade não se recomenda a revacinação com a vacina não-conjugada 23-valente antes de cinco anos para evitar possíveis efeitos adversos locais ou sistêmicos que ocorrem com a revacinação precoce. Indivíduos com altos títulos de anticorpos apresentam reações locais do tipo Arthus e maior incidência de febre após revacinação. Lee e col. (1995) estudaram a imunogenicidade da vacina 23-valente contra o pneumococo em 119 crianças e adolescentes (dois a 18 anos): 21 saudáveis, 26 esplenectomizados, 48 com síndrome nefrótica e 24 asmáticos. A vacina demonstrou ser bastante segura em todos os grupos produzindo febre (>38,2°C) em menos de 2% dos vacinados, e foi capaz de induzir resposta imunológica com produção de pelo menos duas vezes o título de anticorpos em comparação com os níveis pré-vacinação, em todos os grupos, independentemente de estarem ou não recebendo corticoterapia. As crianças com síndrome nefrótica apresentaram menores títulos de anticorpos em relação aos outros grupos.

Outros autores têm demonstrado que crianças com síndrome nefrótica córtico-sensível respondem melhor às vacinas do que aquelas portadoras de síndrome nefrótica córtico-dependente ou córtico-resistente. Sempre que possível as crianças com síndrome nefrótica devem ser vacinadas antes do início da corticoterapia.

Em 1996, as vacinas contra hepatite A foram aprovadas pelo FDA para uso em pessoas saudáveis maiores de dois anos, não imunes ao vírus da hepatite A e para alguns grupos de risco, entre os quais se incluem os portadores de hepatopatias crônicas. As vacinas contra hepatite A são muito seguras e não promovem alterações na função hepática dos portadores de doenças crônicas, por outro lado, os hepatopatas crônicos (especialmente portadores dos vírus da hepatite B e C), quando adquirem hepatite A, podem apresentar complicações da doença de base ou evoluir para a forma fulminante da hepatite A.

Indivíduos com Asplenia de Causa Anatômica ou Funcional

O baço é um importante local de produção de anticorpos e de fagocitose e os indivíduos asplênicos apresentam alto risco de infecção disseminada por germes encapsulados. As infecções mais comuns são causadas pelo *Streptococcus pneumoniae* e por *Haemophilus influenzae*. Pacientes esplenectomizados após trauma apresentam risco de septicemia por pneumococo, 20 a 60 vezes superiores ao da população, entretanto sua resposta à vacina antipneumocócica é semelhante à da população normal (77%). Pacientes esplenectomizados devido a doenças hematológicas apresentam risco mais elevado de septicemia por pneumococo e, infelizmente, menor resposta à vacina.

Existem poucos estudos sobre a imunogenicidade das vacinas contra o Hib e contra o pneumococo em pessoas esplenectomizadas, no entanto, sabe-se que a resposta às vacinas é melhor quando as mesmas são administradas pelo menos sete a dez dias antes da esplenectomia. Recentemente, Konradesen e col. (1997) avaliaram a resposta às vacinas contra Hib e pneumococo em 149 indivíduos submetidos à esplenectomia, entre 1984 e 1993; todos apresentavam títulos protetores de anticorpos contra o Hib (100% títulos acima de 0,15mcg/ml considerado como protetor a curto prazo e 60%, títulos acima de 10mcg/ml, considerado como capaz de conferir proteção a longo prazo); entretanto, apenas 50% apresentavam títulos protetores contra o pneumococo. Entre os indivíduos que apresentavam títulos baixos de anticorpos contra o pneumococo, a maioria havia sido vacinada menos de 14 dias antes ou após a realização da esplenectomia.

É fundamental lembrar que os indivíduos com asplenia de causa anatômica ou funcional devem receber, além das vacinas polissacarídicas contra pneumococo, meningococo e Hib, a profilaxia com antibióticos sempre que apresentarem febre.

As crianças portadoras de anemia falciforme, indivíduos esplenectomizados por esferocitose ou púrpura plaquetopênica idiopática e esplenectomizados após trauma respondem bem as vacinas conjugadas contra o Hib e os títulos de anticorpos são semelhantes aos obtidos em pessoas normais, não sendo necessárias novas doses de reforço. Entretanto, como a resposta à vacina não conjugada contra o pneumococo é mais baixa, recomenda-se administrar dose de reforço desta vacina cinco a dez anos após a vacinação.

Prematuridade/Desnutrição

Recém-nascidos de baixo peso, prematuros e desnutridos apresentam, geralmente, algum grau de comprometimento da imunidade; entretanto, normalmente o comprometimento é mais relacionado à imunidade celular e observa-se boa resposta na produção de anticorpos. Atualmente com grande número de prematuros e recém-nascidos de muito baixo peso que sobrevivem, têm sido levantadas algumas questões sobre a resposta destes grupos às vacinas. A Academia

Americana de Pediatria recomenda que os bebês prematuros sejam vacinados de acordo com a idade cronológica, porém, alguns estudos têm demonstrado que as crianças com peso de nascimento inferior a 2.000g respondem com menores títulos de anticorpos após vacinação contra hepatite B, portanto, se a mãe for negativa para o antígeno HBs, a vacinação deverá ser iniciada até a criança atingir este peso (2kg). Crianças muito prematuras (< 29 semanas de gestação < 1.000g ao nascer) apresentam menores títulos de anticorpos ao poliovírus tipo 3 e ao Hib. Khalak e col. (1998), estudando 16 crianças prematuras (idade gestacional < 29 semanas e peso inferior a 1.000g) e 17 crianças nascidas a termo (idade gestacional acima de 37 semanas), demonstraram que ambos os grupos imunizados de acordo com a idade cronológico apresentam, na idade pré-escolar (três a quatro anos), títulos geométricos médios de anticorpos comparáveis contra tétano, difteria e coqueluche. A resposta ao poliovírus tipo 3 e ao Hib foi mais baixa nos recém-nascidos prematuros que nas crianças nascidas a termo. Apesar de apenas metade dos prematuros (*vs.* 88% dos recém-nascidos a termo) apresentar títulos de anticorpos contra o Hib acima de 10mcg/ml (título geométrico médio de anticorpos: 0,99 nos prematuros *vs.* 3,06mcg/ml nas crianças de termo), todos os prematuros tinham títulos de anticorpos contra o Hib em níveis protetores (acima de 0,15mcg/ml).

USO DE IMUNOGLOBULINAS EM IMUNODEPRIMIDOS

A imunoglobulina normal é recomendada para todo indivíduo com imunodepressão grave exposto ao sarampo, independentemente de seu estado prévio de vacinação. A dose preconizada é o dobro da dose habitual (0,5ml/kg de peso máximo 15ml), sendo desnecessária quando o indivíduo está sendo tratado com imunoglobulina endovenosa.

- A imunoglobulina específica contra varicela-zoster (VZIG) deve ser administrada aos imunodeprimidos expostos à varicela (contato domiciliar ou em ambientes fechados por mais de uma hora), até 96 horas após exposição à varicela nas seguintes situações:

  a) *presença de imunossupressão associada congênita ou adquirida*, incluindo corticosteróides em dose equivalente a 2mg/kg/dia de prednisona;

  b) *recém-nascidos de mães que desenvolveram varicela dentro de cinco dias antes do parto até dois dias após o parto*. Quando a mãe desenvolver a doença três ou mais dias após o parto, não há necessidade de administrar VZIG a recém-nascidos de termo.

  c) *prematuros com peso de nascimento inferior a 1.000g ou gestação < 28 semanas*. Nesta situação, o uso da VZIG deve ser considerado se houver exposição à varicela. Mesmo que a mãe tenha tido a doença, é muito pouco provável que o recém-nascido de muito baixo peso tenha anticorpos contra varicela em títulos protetores.

A VZIG deve ser administrada de preferência nas primeiras 72 horas após exposição na dose de 125U/10kg (mínimo de 125U e máximo de 625U). A duração da proteção conferida pela VZIG é desconhecida e, nas situações descritas *se houver novo contato com varicela após três semanas*, preconiza-se repetir a VZIG.

As outras imunoglobulinas específicas — contra hepatite B, tétano e raiva são preconizadas nas mesmas doses e esquemas indicados para pessoas saudáveis.

NOVAS PERSPECTIVAS EM IMUNIZAÇÃO PARA IMUNODEPRIMIDOS

Atualmente estão em fase de licenciamento novas vacinas conjugadas contra o pneumococo (vacina já licenciada em nosso país) e meningococo que, aparentemente, são mais imunogênicas do que as vacinas polissacarídicas utilizadas hoje. Nos EUA já foi licenciada e está sendo utilizada na vacinação de rotina de lactentes uma vacina conjugada contra os sete sorotipos de pneumococo mais prevalentes naquele país; apesar da excelente eficácia dessa nova vacina

conjugada recomenda-se que após completar dois anos de idade os indivíduos de risco para infecções por pneumococo recebam uma dose da vacina polissacarídica. Justifica-se esta conduta pelo fato de a vacina polissacarídica conter 23 sorotipos, podendo ampliar o espectro de cobertura vacinal. No Reino Unido, no final de 1999, foi aprovada uma nova vacina, conjugada contra meningococos dos sorogrupos A e C; essa vacina, que contém os polissacarídeos da cápsula dos sorogrupos A e C conjugados à proteína CRM, é bastante segura e imunogênica, tendo sido incorporada ao esquema de vacinação de rotina na Inglaterra, recomendada tanto para crianças como para adolescentes. Acredita-se que em breve essas (e outras vacinas conjugadas contra pneumococo e meningococo) venham substituir as vacinas polissacarídicas, pois, além de mais imunogênicas, são capazes de estimular a memória imunológica. Espera-se que brevemente essas novas vacinas conjugadas sejam licenciadas no Brasil e que estejam disponíveis para uso em pessoas saudáveis e em imunocomprometidos. Também estão em fase adiantada, estudos sobre a efetividade de novas vacinas contra o vírus da influenza para uso em mucosa nasal. As novas vacinas contra influenza contêm vírus vivos atenuados e, em comparação com a vacina inativada, apresentam maior eficácia, maior duração da proteção e, provavelmente, serão mais aceitas pela população devido à facilidade na administração.

A vacina contra hepatite B é a primeira vacina capaz de prevenir uma forma de câncer — o carcinoma hepatocelular —, e existem diversas tentativas para desenvolver vacinas contra outras formas de câncer. Também estão em fase avançada estudos sobre vacinas para prevenção da Aids, entretanto, é pouco provável que nos próximos anos estas vacinas estejam disponíveis, tendo em vista as inúmeras dificuldades em se conseguir vacinas para vírus que sofrem altas taxas de mutação e que permanecem em estado latente no organismo, como é o caso do HIV.

Até que surjam novos avanços no campo das imunizações para imunodeprimidos, é fundamental lembrar que a vacinação em massa da população pode reduzir de forma drástica o risco de contágio para imunodeprimidos. Além das vacinas recomendadas nos esquemas básicos de imunização, os contatos domiciliares e as pessoas que trabalham com imunodeprimidos (médicos, enfermeiras, pessoal que trabalha em instituições ou clínicas para imunodeficientes, berçários, unidades de terapia intensiva, serviços de diálise) devem receber as vacinas contra varicela e influenza, para diminuir os riscos de transmiti-las aos imunodeprimidos.

BIBLIOGRAFIA

1. Amato JGP, Lopes MH, Amato VS, Amato Neto V. Imunizações em infectados pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), São Paulo, Balieiro, 1997.
2. American Academy of Pediatrics, Committee on Infectious Diseases. In: Peter, G, ed. 1997 Red Book. Report of the Committee on Infectious Diseases. 24 ed, Elk Grove village IL: American Academy or Pediatrics. 1997.
3. Barra A, Cordonnier C, Preziosi MP, Intrator L, Hessel L, Fritzell B, Preud'homme JL. Immunogenicity of Haemophilus influenzae type b conjugate vaccine in allogenic bone marrow recipientes. J Infect Dis, 166: 1021-8, 1992.
4. Boschini A, Smacchia C, Di Fine M, Schiesari A. Community acquired pneumonia in a cohort of former injection drug users with and without human immunodeficiency virus infection: incidence, etiologies, and clinical aspects. Clin Infect Dis, 23: 107-13, 1996.
5. Bricks LF. Principais questões relacionadas à imunização contra a varicela-zoster: atualização. Imunizações, 2: 86-100, 1998.
6. Bricks LF. Análise crítica sobre o uso das vacinas conjugadas contra o Haemophilus influenzae do tipo b em diferentes países. Pediatria (São Paulo), 20: 211-215,1998.
7. Bricks LF. Indicação de vacinas e imunoglobulinas em indivíduos que apresentam comprometimento da imunidade. Rev Saúde Públ, 32: 281-94, 1998.
8. Butler JC, Breiman RF, Campbell JF, Lipman HB, Broome CV, Facklam RR. Pneumococcal polisaccharide vaccine efficacy. An evaluation of current recommendations. JAMA, 270: 1826-31, 1993.

9. El-Madhun AS, Cox RJ, Seime A, Sovik O, Haaheim LR. Systemic and local immune responses after parenteral influenza vaccination in juvenile diabetic patients and healthy controls: results from a pilot study. Vaccine, 16: 156-160, 1998.
10. Fabrizi F, Di Filippo S, Marcelli D, Guarnori I, Raffaele L. Recombinant hepatitis B vaccine use in chronic hemodialysis patients. Nephron 72: 536-43, 1996.
11. Faldella G, Alessandroni R, Magina GM, Perrone A. The preterm infants antibody response to a combined diphtheria, tetanus, acellular pertussis and hepatitis B vaccine. Vaccine, 16: 1646-1649, 1998.
12. Fiçioglu C, Mikla S, Midilli K, Aydin A, Çam H, Ergin S. Reduced immune response to hepatitis B vaccine in children with insulin dependent diabetes. Acta Paediatr Jap 37: 687-690, 1995.
13. Foss Abrahansen A, Hoiby EA, Hannisdal E, Jorgensen OG. Systemic pneumococcal disease after staging splenectomy for Hodgkin's disease 1969-1980, without pneumococcal vaccine protection: a follow-up study 1994. Eur J Haematol, 58: 73-77, 1997.
14. Gibb D, Giacommelli A, Masters J, Spoulou V. Persistence of antibody responses to Haemophilus influenzae type b polysaccharide conjugate vaccine in children with vertically acquired human immunodeficiency virus infection. Pediatr Infect Dis J, 15: 1097-101, 1996.
15. Hinman AR. Global progress in infectious disease control. Vaccine, 16: 1116-1121,1998.
16. Hovi L, Valle M, Siimes MA, Jalanko H, Saarinen UM. Impaired response to hepatitis B vaccine in children receiving anticancer chemotherapy. Pediatr Infect Dis J 14: 931-935, 1995.
17. Iorio AM, Alatri A, Francisci D, Preziosi R, Nei M. Immunogenicity of influenza vaccine (1993-94 season) in HIV-seropositive and seronegative ex-intravenous drug users. Vaccine, 15: 97-102, 1997.
18. Kaplan JE, Hu DJ, Holmes KK, Jaffe HW, Masur H, Cock KM. Preventing opportunistic infections in human immunodeficiency virus-infected persons: implications for the developing world. Am J Trop Med Hyg 55:1-11, 1996.
19. Kaplan S, Duckett T, Mahoney DH, Kennedy LL. Immunogenicity of Haemophilus influenzae type b polysaccharide-tetanus protein conjugate vaccine in children with sickle hemoglobinopathy or malignancies, and after systemic Haemophilus influenzae type b infection. J Pediatr 120: 367-70, 1992.
20. Khalak R, Pichichero ME, D'angio CT. Three-year follow-up vaccine response in extremely preterm infants. Pediatrics, 101, 597-603, 1998.
21. Kim SC, Chung EK, Hodinkam RL, Demaio J, West DJ. Immunogenicity of hepatitis B vaccine in preterm infants. Pediatrics, 99: 534-536, 1997.
22. Kirkpatric BL, Glover SC, Reeves DS, Macgowan AP. Microbiologically proven bacterial infections in AIDS. Postgrad Med J, 73: 565-70, 1997.
23. Konradsen HB, Rasmussen C, Ejstrud P, Hansen JB. Antibody levels against Streptococcus pneumoniae and Haemophilus influenzae type b in a population of splenectomized individuals with varying vaccination status. Epidemiol Infect, 119: 167-74, 1997.
24. Kristensen K, Gyhrs A, Lausen B, Barington T, Heilmann C. Antibody response to Haemophilus influenzae type b capsular polysaccharide conjugated to tetanus toxoid in preterm infants. Pediatr Infect Dis J, 15: 525-529, 1996.
25. Kroon FP, van Dissel JT, Rijkers GT. Antibody response to Haemophilus influenzae type b vaccine in relation to the number of CD4 + T lymphocytes in adults infected with human immunodeficiency virus. Clin Infect Dis, 25: 600-6, 1997.
26. Larussa P, Steinberg S, Gershon A. Varicella vaccine for immunocompromised children: results of collaborative studies in the United States and Canada. J Infect Dis, 174 (Suppl 3): S320-323, 1996.
27. Lutwick LI, Rubin LG. Childhood Immunizations 2000. Pediatr Clin N Amer, WB Saunders Company, Philadelphia, 2000.
28. Molrine DC, George S, Tarbell N, Mauch P, Diller L. Antibody responses to polysaccharide and polysaccharide-conjugate vaccines after treatment of Hodgkin disease. Ann Intern Med, 123: 828-34, 1995.
29. Molrine DC, Guinan EC, Antin JH, Parsons SK. Donnor immunization with Haemophilus influenzae type b (HIB)-conjugate vaccine in allogeneic bone marrow transplantation. Blood, 87: 3012-8, 1996.
30. Munoz P, Miranda ME, Liancaqueo A, Pelaez T. Haemophilus species bacteremia in adults. The importance of the human immunodeficiency virus epidemic. Arch Intern Med, 157: 1869-73, 1997.

31. Murray CJL, Lopez AD. Mortality by cause for eight regions of the world: global burden of disease study. Lancet, 349: 1269-1276, 1997.
32. Obaro SK, Monteil MA, Henderso DC. The pneumococcal problem. BMJ, 312: 1521-1525, 1996.
33. Peltola H. Meningococcal vaccines. Drugs, 55: 347-366, 1998.
34. Peters VB, Sood SK. Immunity to Haemophilus influenzae type b after reimmunization with oligosaccharide CRM 197 conjugate vaccine in infants with human immunodeficiency virus infection. Pediatr Infect Dis J, 16: 363-5, 1997.
35. Pirofski LA, Casadevall A. Use of licensed vaccines for active immunization of the immunocompromised host. Clin Microbiol Rev, 11: 1-26, 1998.
36. Plotkin AS, Orestein WA. Vaccines. Philadelphia, 3.ed. WB Saunders Company, 1999.
37. Rao GG. Risk factors for the spread of antibiotic-resistant bacteria. Drugs, 55: 323-330, 1998.
38. Ridgway D, Wolff L, Deforest A. Immunization response varies with intensity of acute lymphoblastic leukemia therapy. AJDC, 145: 887-891, 1991.
39. Rutstein RM, Tudy BJ, Cnaan A. Response of human immunodeficiency virus-exposed and infected infants to Haemophilus influenzae type b conjugate vaccine. Arch Pediatr Adolesc Med, 150: 838-41, 1996.
40. Stanley SK, Ostrowski MA, Fauci AS. The effects of immunization in human immunodeficiency virus type 1 infection. N Engl J Med, 335: 817-819, 1996.
41. Tasker SA, O'brien WA, Treanor JJ, Weiss PJ, Olson PE, Kaplan AH, Wallace MR. Effects of influenza vaccination in HIV-infected adults: a double-blind, placebo-controlled trial. Vaccine, 16: 1039-1042, 1998.
42. Winston DJ, Ho WG, Schiffmna G, Champlin RE, Feig SA, Gale RP. Pneumococcal vaccination of recipientes of bone marrow transplants. Arch Intern Med, 143: 1735-7, 1983.

SEÇÃO 7

Imunodeficências Secundárias

CAPÍTULO

Imunodeficiências Secundárias *Considerações Gerais*

Cristina Miuki Abe Jacob
Antonio Carlos Pastorino

INTRODUÇÃO

As imunodeficiências secundárias (IDS) são mais freqüentes na prática clínica que as imunodeficiências primárias, podendo apresentar anormalidades, transitórias ou permanentes, em vários setores da resposta imune. Como exemplo, destacam-se as infecções, déficits nutricionais, drogas, cirurgias ou doenças metabólicas. Dependendo da etiologia da IDS, um ou mais setores da resposta imune podem estar concomitantemente envolvidos. A classificação das IDS está representada na Tabela 42.1.

FATORES NUTRICIONAIS

A desnutrição protéico-calórica (DPC) é a causa mais comum de imunodeficiência secundária, principalmente em países subdesenvolvidos, sendo, por sua importância, considerada separadamente neste livro (vide Capítulo 43).

A interação entre deficiência nutricional única ou múltipla e imunodeficiência tem sido observada não somente em populações de baixo nível socioeconômico, mas, também, em situações especiais que acometem indivíduos não necessariamente desnutridos. Assim, déficits de oligoelementos e de algumas vitaminas têm sido descritos em associação com a imunodeficiência.

DOENÇAS HEREDITÁRIAS E METABÓLICAS

ANEMIA FALCIFORME

Crianças com anemia falciforme (AF) apresentam maior suscetibilidade a infecções causadas por bactérias encapsuladas. Asplenia funcional, presente em 90% das crianças com AF, é o maior fator responsável pela morbiletalidade destes pacientes.

A incidência de bacteriemia e meningite em crianças com AF tem sido estimada em até 300 vezes aquela da população geral, e a maioria dos processos infecciosos é causada por bactérias encapsuladas como o *Streptococcus pneumoniae* e o *Haemophilus influenzae*.

O baço é um órgão bastante acometido na AF. Vários estudos têm apontado para asplenia funcional em 14% das crianças até seis meses de idade, 28% até um ano, 58% até dois anos, 78% até três anos e 94% em crianças até cinco anos de idade. Um aspecto bastante interessante

Tabela 42.1 **Classificação das Principais Imunodeficiências Secundárias**
1. *Fatores Nutricionais* • Desnutrição • Deficiência de ferro • Deficiência de zinco • Deficiência de selênio • Deficiência de vitaminas A, B_6 e C • Deficiência de ácidos graxos • Obesidade
2. *Doenças Hereditárias e Metabólicas* • Síndrome de Down • Anemia falciforme • *Diabetes mellitus* • Asplenia congênita
3. *Doenças com Perda Protéica* • Síndrome nefrótica • Enteropatia perdedora de proteínas
4. *Doenças Infecciosas* • Infecções bacterianas • Infecções fúngicas • Infecções virais • Infecções parasitárias
5. *Doenças Neoplásicas e Infiltrativas* • Leucemias • Linfomas • Reticuloendotelioses
6. *Agentes Imunossupressores* • Agentes citotóxicos • Corticosteróides • Ciclosporina A • Anticonvulsivantes • Globulina antilinfocitária • Radiação
7. *Fatores Traumáticos* • Esplenectomia • Queimaduras

é a reversibilidade da asplenia funcional com terapêutica transfusional crônica e a realização do transplante de medula óssea.

Outros fatores que podem contribuir para a imunodeficiência secundária encontrada nestes pacientes são a isquemia tecidual e a sobrecarga de ferro decorrente das múltiplas transfusões.

Síndrome de Down

Pacientes com síndrome de Down (SD) apresentam várias evidências de alterações na resposta imune, tais como maior incidência de processos infecciosos, maior propensão ao desenvolvimento de neoplasias e detecção de auto-anticorpos com ou sem manifestações clínicas de auto-imunidade.

A despeito do desenvolvimento do arsenal terapêutico para tratamento dos processos infecciosos, as infecções respiratórias continuam a ser as principais causas de morbiletalidade nestes pacientes.

Muitos aspectos da resposta imune têm sido estudados na SD, encontrando-se acometimento de vários setores: resposta reduzida de linfócitos T a mitógenos, relação CD4/CD8

diminuída, anormalidades anatômicas do timo, menor atividade funcional das células NK, redução dos níveis de IgG e distúrbios funcionais de fagócitos (vide Capítulo 44).

ASPLENIA CONGÊNITA

O baço é um órgão que desempenha vários papéis na defesa do hospedeiro contra patógenos e, na sua ausência, várias funções primordiais de defesa encontram-se alteradas.

A ausência congênita de baço pode ocorrer isolada ou em associação com anormalidades cardíacas congênitas ou, menos freqüentemente, com anormalidades dos tratos gastrointestinal e urinário. O prognóstico desta doença é determinado pela gravidade dos defeitos cardíacos e o diagnóstico deve ser suspeitado em toda criança portadora de cardiopatia grave, que desenvolve sepse recorrente. O sangue periférico pode mostrar corpúsculos de Howell-Jolly, que estão presentes tanto na asplenia funcional como na anatômica. O diagnóstico pode ser confirmado pela ausência de baço nos exames de imagem.

Pacientes com asplenia congênita apresentam alta mortalidade. Aqueles portadores de defeitos cardíacos têm mortalidade de até 85% em conseqüência da cardiopatia. Outra causa importante de óbito são os processos infecciosos graves. Nos pacientes abaixo de seis meses de idade, as bactérias gram-negativas são causas importantes de sepse e acima desta idade predominam *Haemophilus influenzae* e *Streptococcus pneumoniae*.

Vários fatores têm sido apontados como causa da imunodeficiência detectada nestes pacientes, destacando-se a ausência da atividade fagocítica do baço, diminuição da resposta proliferativa de linfócitos, diminuição da relação CD4/CD8 e deficiente resposta anticórpica à vacina antipneumocócica.

UREMIA

Pacientes com insuficiência renal crônica apresentam maior suscetibilidade a processos infecciosos em decorrência de vários fatores, tais como alterações metabólicas que afetam a resposta imune, desnutrição associada, deficiência de oligoelementos, uso de drogas e efeitos deletérios à função imune decorrentes da hemodiálise.

A uremia pode comprometer a integridade das barreiras mucocutâneas e propiciar lesões ulcerativas da mucosa intestinal.

Alterações na imunidade celular são freqüentemente associadas à uremia, com modificações histológicas de vários tecidos linfóides, como: infiltração gordurosa e degeneração cística do timo e diminuição dos folículos linfóides dos linfonodos. Resposta anormal aos testes de hipersensibilidade tardia é freqüentemente encontrada em pacientes urêmicos e, *in vitro*, a proliferação de linfócitos pode estar diminuída.

Os efeitos da uremia sobre a imunidade humoral são menos evidentes que na imunidade celular, encontrando-se deficiente produção de anticorpos específicos a antígenos estafilocócicos, pneumocócicos, do vírus *influenza* e em resposta à vacina da hepatite B. Todas estas alterações sugerem um defeito na ativação do linfócito B.

Disfunções de fagócitos também são relacionadas à uremia, com defeitos na quimiotaxia, fagocitose e metabolismo oxidativo.

DIABETES *MELLITUS*

A maior freqüência de episódios infecciosos em pacientes diabéticos é conhecida de longa data, e os adultos são particularmente suscetíveis à infecção de pele e do trato urinário. As alterações vasculares que estes indivíduos apresentam podem contribuir para estes achados.

Entre os diversos setores da resposta imune, o setor fagocítico parece ser especialmente afetado em pacientes diabéticos. Diminuição da atividade quimiotática e anormalidades da fagocitose têm sido detectadas nestes pacientes, com prejuízo da morte intracelular de bactérias.

DOENÇAS COM PERDAS PROTÉICAS

SÍNDROME NEFRÓTICA

Pacientes portadores de síndrome nefrótica (SN) apresentam maior suscetibilidade a processos infecciosos, principalmente aqueles causados por *Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae* e *E. coli.* Vários fatores podem contribuir para este achado, tais como perda de proteínas imunologicamente ativas, edema tecidual, desnutrição associada à doença crônica, maior exposição ao ambiente hospitalar e o uso de drogas imunossupressoras. Os níveis de imunoglobulina G (IgG) são bastante baixos em pacientes com SN e os de imunoglobulina M podem estar elevados. A perda do fator B, um importante componente da via alternativa do complemento, pode, também, contribuir para o distúrbio da função imune destes pacientes. Deficiência de IgG e incapacidade para gerar C3b, ambas importantes opsoninas, podem explicar a diminuição da capacidade de opsonização que tem sido detectada nos portadores de SN.

ENTEROPATIA PERDEDORA DE PROTEÍNA

Várias doenças podem cursar com perda protéica intestinal, levando ao edema e hipoproteinemia. As mais comumente relatadas são colite ulcerativa, linfangiectasia intestinal, neoplasias, alergia alimentar e pericardite constritiva. A perda de linfócitos também pode ocorrer em conseqüência da obstrução linfática, com graus variáveis de linfopenia. Assim, os parâmetros de avaliação da resposta imune celular podem estar alterados, com normalização nos casos com boa resposta terapêutica.

DOENÇAS INFECCIOSAS

Os processos infecciosos são decorrentes de complexos mecanismos biológicos de interação parasita-hospedeiro que envolvem tanto a eficaz replicação dos microrganismos, como os esforços do hospedeiro para limitá-los e destruí-los. Muitos patógenos têm a capacidade de afetar os mecanismos imunológicos do hospedeiro, de maneira transitória na maioria das infecções, mas, em alguns casos, esse estado de imunodeficiência pode ser mais persistente e acarretar novas infecções por outros agentes infecciosos.

Muitos vírus, bactérias, fungos e parasitas podem desenvolver mecanismos de evasão do sistema imunológico humano e provocar alterações da resposta imune como será apresentado a seguir.

INFECÇÕES VIRAIS

As primeiras evidências da indução de algum tipo de imunodepressão que se seguia às infecções virais, ocorreram no início deste século, quando se verificou uma anergia temporária ao teste de Mantoux ou até mesmo a reativação de tuberculose durante ou logo após a infecção pelo vírus do sarampo.

Este vírus pode destruir o epitélio respiratório, deprimir a migração de células fagocitárias, além de infectar diretamente os tecidos linfóides, inclusive os monócitos, linfócitos T e B, podendo acarretar uma baixa produção de imunoglobulinas e da função das células *Natural Killer* (NK). Com a menor ativação dos linfócitos T, a resposta imune pode estar deprimida,

favorecendo a infecção por outros microrganismos. Na prática clínica, são freqüentes as complicações bacterianas que se seguem à infecção por vírus do sarampo, especialmente nos pacientes desnutridos. Essas alterações podem durar poucas semanas, mas, em alguns indivíduos, persistem por mais tempo.

A infecção pelo citomegalovírus (DNA vírus da família herpes) também pode causar alterações imunológicas relacionadas aos linfócitos T. Na fase aguda da doença ocorre aumento de linfócitos atípicos, que são predominantemente do tipo CD8+ e com grande atividade supressora. O vírus citomegálico (CMV) infecta inicialmente os monócitos, provocando uma redução da apresentação de antígenos por estas células, depressão da ativação e proliferação de linfócitos, além do aumento no número e ativação das células NK. Ocasionalmente, o CMV promove um estado de imunodeficiência, com persistência do vírus, resultando em linfopenia, graves disfunções dos linfócitos T e redução dos níveis séricos de imunoglobulinas, com aparecimento de infecções oportunísticas, especialmente pelo *Pneumocystis carinii*.

Outro membro da família herpesvírus, o vírus Epstein-Barr (EBV), pode ser considerado modelo de resposta linfoproliferativa, autolimitada, na maior parte das infecções, mas que em alguns indivíduos acarreta uma desregulação do sistema imunológico com espectro clínico variado.

A infecção pelo EBV se inicia pela orofaringe, atingindo os linfócitos B das amígdalas. Logo após, atinge os linfócitos T que proliferam intensamente. Ocorre ativação dos linfócitos CD8+, tanto dos que apresentam atividade citotóxica como supressora. Nas infecções usuais e benignas essa atividade citotóxica é responsável pela eliminação dos linfócitos B infectados, enquanto a atividade supressora inibe a proliferação do EBV, mantendo-o em estado latente. São também descritas disfunções dos linfócitos T que acarretam depressão da imunidade celular, anergia aos testes cutâneos de hipersensibilidade tardia, depressão na função das células NK e maior liberação de interleucina-10 que promove a proliferação de linfócitos B e aumento da produção de imunoglobulinas.

Alguns casos persistem com infecção crônica pelo EBV e com depressão da resposta NK e os casos mais graves compreendem a síndrome linfoproliferativa ligada ao cromossomo X e a síndrome hemofagocítica, onde o óbito ocorre em até 75% dos casos e as alterações da imunidade celular e humoral são persistentes.

Outros vírus, como o da influenza, rinovírus e adenovírus, responsáveis pela maioria dos quadros de resfriado comum, também podem acarretar alterações temporárias da imunidade, especialmente as relacionadas às células T. Da mesma forma, as vacinas de vírus vivos (sarampo e poliovírus) também estão relacionadas à supressão da resposta aos testes de hipersensibilidade tardia como o PPD.

Infecções Bacterianas e Fúngicas

Várias alterações imunológicas são descritas em associação com infecções bacterianas em humanos, especialmente nas infecções graves, tais como linfopenia, redução no número de linfócitos CD3, CD4 e CD8, redução da quimiotaxia de polimorfonucleares, redução do clareamento de partículas pelo sistema reticuloendotelial, decréscimo da fagocitose e da capacidade bactericida.

Algumas bactérias mostram capacidade em induzir anormalidades específicas na função imune, como, por exemplo, componentes da parede celular de micobactérias, que promovem maior ação de linfócitos CD8+ supressores, menor ativação, processamento e morte bacteriana intramacrófagos.

Microrganismos que produzem superantígenos também podem induzir imunodepressão de linfócitos T, dentre eles, os estreptococos do grupo A, B, C, F e G e, também, o estafilococo

que produz a toxina 1, responsável pela síndrome do choque tóxico, enterotoxinas e toxinas esfoliativas.

Os fungos, como certas bactérias, podem estar implicados em imunossupressão em modelos animais e em humanos. Um dos melhores exemplos é a histoplasmose disseminada que é associada à imunodepressão de células T no homem.

INFECÇÕES PARASITÁRIAS

As parasitoses são importantes causas de anormalidade imunológicas nos países em desenvolvimento e a gravidade dessas alterações pode ser correlacionada ao grau de parasitismo. Além disso, estas infestações estão freqüentemente associadas à desnutrição que também contribuem para o estado de imunodeficiência.

Na esquistossomose mansônica é descrita a supressão da ativação de linfócitos T CD8+ frente a mitógenos e ao próprio esquistossoma.

Outro exemplo são as infecções secundárias nos indivíduos portadores de leishmaniose visceral, onde a imunidade celular é mais intensamente comprometida e a resposta humoral, apesar da hipergamaglobulinemia, pode mostrar falta de resposta anticórpica. Com o adequado tratamento da leishmaniose visceral ocorre reativação dos testes cutâneos tardios e redução da produção inespecífica de anticorpos.

DOENÇAS NEOPLÁSICAS E INFILTRATIVAS

Pacientes com câncer possuem uma variedade de defeitos imunológicos, incluindo a perda do reconhecimento das células tumorais como estranhas ao próprio hospedeiro. Essas alterações imunológicas podem incluir diminuição do número de linfócitos, redução da resposta de hipersensibilidade tardia e da resposta frente a mitógenos, menor produção de imunoglobulinas, menor resposta oxidativa dos monócitos, menor resposta às citocinas e aumento na atividade supressora de monócitos.

Pacientes portadores de linfoma de Hodgkin têm sido reconhecidos como portadores de imunossupressão por apresentarem anergia aos testes cutâneos, incapacidade em rejeitar aloenxertos de pele, decréscimo na proliferação dos linfócitos T frente a mitógenos, entre outros. Cerca de 50% destes pacientes são linfopênicos ao diagnóstico e, quando se trata do tipo histológico com depleção linfocitária, esse percentual atinge 80%, com redução tanto dos linfócitos T como B.

Os defeitos na imunidade celular encontrados no linfoma de Hodgkin também podem ser decorrentes da presença de fatores solúveis que inibem as células T, como por exemplo a presença de altos níveis de TGF-beta e de prostaglandinas.

Não se deve esquecer que nos pacientes com doenças neoplásicas ou infiltrativas outros fatores, tais como a desnutrição e a quimioterapia, também podem contribuir para a imunodepressão que ocorre nestes pacientes.

AGENTES IMUNOSSUPRESSORES

Os agentes imunossupressores podem ser classificados em várias categorias:

Agentes Químicos

- metotrexato, ciclofosfamida, azatioprina
- ciclosporina, tacrolimus

- corticosteróides
- antiinflamatórios não-hormonais
- outros: anticonvulsivantes, talidomida, dapsone

Agentes Biológicos

- globulina antitimócito, gamaglobulina endovenosa, anticorpos monoclonais, citocinas e receptores solúveis de citocinas

Agentes Físicos

- radiações

AGENTES QUÍMICOS

Embora o mecanismo de ação das drogas antiproliferativas como o metotrexate, ciclofosfamida e a azatioprina seja diferente, ele resulta da interferência com a síntese celular de DNA. Podem inibir a função dos linfócitos B com menor produção de imunoglobulinas e anticorpos. No caso do metotrexate, também ocorre supressão da função de macrófagos, na quimiotaxia de neutrófilos, na produção de leucotrieno B4 e na produção de diferentes interleucinas, especialmente IL-1. A ciclofosfamida é um agente alquilante que, em altas doses, possui efeito linfolítico direto, com maior ação sobre o linfócito B.

Novos imunossupressores como a ciclosporina e o tacrolimus, revolucionaram a medicina de transplante por apresentarem atividade seletiva sobre o linfócito T (CD4+), sem afetar a atividade supressora, linfócito B, granulócitos ou macrófagos. Inibem a síntese de diferentes interleucinas, tais como IL-2, receptor de IL-2, IL-3, IL-4, GM-CSF e TNF-alfa.

Os corticosteróides são utilizados como agentes antiinflamatórios e imunossupressores há muitos anos, mas seu verdadeiro mecanismo de ação é desconhecido. Após penetrarem no citoplasma celular, ligam-se a receptores específicos, reduzindo a produção de muitas citocinas pró-inflamatórias como a IL-1, IL-6 e TNF, fator ativador de plaquetas, prostaglandinas e leucotrienos. Seu uso diário e prolongado pode promover linfopenia, redistribuição dos linfócitos circulantes, com maior decréscimo dos linfócitos CD4+ em relação aos linfócitos CD8+, supressão da resposta celular e também da imunidade humoral. Redução do nível sérico de imunoglobulinas ocorre cerca de duas a quatro semanas após uso de altas doses de corticóide.

Outros antiinflamatórios não hormonais podem influenciar a imunidade, como, por exemplo, os salicilatos que bloqueiam o metabolismo dos ácidos araquidônicos e a formação de prostaglandinas, tromboxanes e portaciclinas, potentes mediadores inflamatórios. Somente em altas doses os salicilatos estão implicados em atividade imunossupressora, com decréscimo da secreção de IgG, mas sem ação na proliferação de linfócitos.

Vários anticonvulsivantes, especialmente a fenitoína e seus derivados, e a carbamazepina, têm sido associados com efeitos no sistema imune: doença do soro, deficiência transitória ou até definitiva de IgA, hipogamaglobulinemia transitória, redução na produção de anticorpos, agranulocitose, deficiência de subclasses de IgG e alteração na atividade celular supressora.

AGENTES BIOLÓGICOS

Agentes biológicos como a globulina antilinfócito (GAL) e a globulina antitimócito (GAT) são produzidos por imunização em cavalos ou coelhos com posterior purificação de frações de

globulina específica sérica. Os efeitos supressivos da GAT são relacionados ao decréscimo dos linfócitos T circulantes e teciduais com conseqüente inibição da proliferação de linfócitos, dos testes cutâneos de hipersensibilidade tardia e da resposta anticórpica dependente de antígenos.

A imunoglobulina endovenosa tem sido utilizada na terapêutica de reposição em pacientes com deficiência de anticorpos e seus efeitos imunossupressivos vêm sendo descritos quando de seu uso em altas doses em pacientes com doenças auto-imunes.

Agentes Físicos

A terapêutica por radiação localizada ou total dos tecidos linfóides tem sido utilizada em doenças malignas e os efeitos imunossupressivos mais evidentes ocorrem nos linfócitos T, mas também ocorre diminuição no número de linfócitos B, na produção de anticorpos e no aumento do número e função das células NK.

FATORES TRAUMÁTICOS

Esplenectomia

O baço tem sido reconhecido desde o início deste século como um importante componente dos mecanismos de defesa contra agentes infecciosos. Em 1919, constatou-se que animais esplenectomizados apresentavam maior risco para processos infecciosos. Posteriormente, a sepse pós-esplenectomia foi descrita em crianças esplenectomizadas por esferocitose hereditária. O papel do baço nos mecanismos de defesa contra infecção é bastante complexo e este órgão exerce importante função de filtração mecânica. Esta filtração impede que bactérias e complexos imunes retornem à circulação sistêmica. O fluxo sangüíneo pelo baço é bastante lento, permitindo a fagocitose do material filtrado por macrófagos residentes neste órgão. Estas características também permitem que microrganismos pobremente opsonizados, tais como bactérias encapsuladas, sejam clareadas neste território.

Outras funções atribuídas ao baço compreendem apresentação do antígeno, ativação de linfócitos e produção de anticorpos. A resposta anticórpica precoce, caracterizada pelo aparecimento de IgM, ocorre predominantemente no baço e pacientes asplênicos têm níveis diminuídos desta classe de imunoglobulinas.

Mais recentemente, foi detectado que a produção de opsoninas ocorre no baço e níveis de tuftsina, uma proteína que promove fagocitose e properdina, um componente da via alternativa do complemento, são diminuídos após esplenectomia. Todos estes fatores contribuem para a ocorrência da sepse pós-esplenectomia (SPE), condição de extrema gravidade em pacientes esplenectomizados.

A incidência da SPE varia de 3,8% a 4,3%, com mortalidade de 1,7% a 2,5% segundo dados de literatura. Sua ocorrência depende de vários fatores, como doença de base, idade do paciente e tempo decorrido após a esplenectomia. Pacientes que foram submetidos à esplenectomia, tendo câncer como doença de base, apresentam maior incidência de SPE que pacientes cuja indicação foi o trauma. Em relação à idade, crianças apresentam SPE mais freqüentemente que adultos, com maior mortalidade em decorrência desta condição clínica. O maior risco de SPE ocorre nos primeiros anos após esplenectomia: 32% das infecções ocorrem no primeiro ano e 52%, até o quinto ano após.

Entre os agentes mais relacionados à SPE, o *Streptococcus pneumoniae* tem sido freqüentemente associado a esta síndrome. Vários autores relatam sua ocorrência em até 56,7% das SPE e em 59% de todas as fatalidades. Além deste agente, também o *Haemophilus influenzae* e a *Neisseria meningitidis* têm sido apontados como agentes bastante freqüentes nos processos infecciosos de pacientes esplenectomizados.

Medidas preventivas devem ser adotadas em pacientes submetidos à esplenectomia e incluem profilaxia com antibióticos, vacinas e educação do paciente quanto ao risco de aquisição de processos infecciosos. Existem controvérsias quanto ao uso de antibióticos profiláticos, porém, esta indicação é indiscutível em pacientes no período logo após esplenectomia e em crianças abaixo de cinco anos de idade. Vacinação para pneumococos deve ser indicada a todos pacientes esplenectomizados, com ou sem câncer. Se possível, a vacina deve ser realizada duas semanas antes da esplenectomia, pois a resposta anticórpica pode ser reduzida após este procedimento. Deve ser ressaltado que crianças abaixo de dois anos apresentam comprometimento da resposta à vacina antipneumocócica. O intervalo para revacinação permanece controverso, porém, em crianças asplênicas o *Center for Disease Control* recomenda revacinação após três a cinco anos.

Vacinas para *Haemophilus influenzae* tipo b e *Neisseria meningitidis* devem ser indicadas para todos pacientes asplênicos (vide Capítulo 41).

QUEIMADURAS

Durante queimaduras, vários fatores contribuem para a imunodeficiência presente nestes casos. Praticamente todos os setores da resposta imune são afetados concomitantemente, além da quebra da barreira física causada por injúria térmica.

Níveis de imunoglobulinas apresentam-se reduzidos logo após o estabelecimento da lesão, retornando ao normal após várias semanas.

Deficiências de componentes do sistema do complemento também têm sido detectadas, principalmente de C3 e C4.

Quanto à imunidade celular, inicialmente encontra-se linfopenia e depleção de órgãos linfóides, com posterior normalização da contagem de linfócitos. Alterações da função de célula T também têm sido descritas com depressão da resposta ao teste de hipersensibilidade tardia.

Depressão das funções fagocíticas é também associada à injúria térmica no período que antecede o estabelecimento da sepse.

BIBLIOGRAFIA

1. Chandra RK. Nutrition and the immune system: an introduction Am J Clin Nutr, 66:460S-3S,1997.
2. Corti G, Paradisi F. Mecanismi patogenetici responsabili della prodizione di uno statodi immunodeficienza secondaria J Chemother, 6(Suppl)3:6-10, 1994.
3. Lane PA. The spleen in children. Curr Opin Pediatr, 7(1):36-41, 1995.
4. Loh RK, Hart SC, Thong YH, Ferrante A. Immunoglobulin G subclass deficiency and predisposition to infection in Down syndrome. Ped Inf Dis J, 9(8):547-51, 1990.
5. Ripa S, Ripa R. Zinc and immune function. Minerva Med, 86(7-8):315-8,1995.
6. Sandberg ET, Kline MW, Shearer WT. The Secondary Immunodeficiencies. In: Stiehm ER. Immunologic Disorders in Infants & Children, WB Saunders Philadelphia, 4th edition, 1996.
7. Semba RD. Vitamin A, immunity and infection. Clin Infect Dis Sep; 19(3):489-99,1994.
8. Tennenberg AM, Sepkowitz A. Postsplenectomy Infections in Oncology Patients. Infect Med; 13(1):15-16, 1996.
9. Thong YH. Clinical value of subclass investigations in pediatric practice. Ped Inf Dis J; 9(8 Suppl):S36-40, 1990.
10. Wellinghausen N, Kirchner H, Rink L. The immunobiology of zinc. Immunol. Today, 18 (11):519-21, 1997.
11. Wong WY, Powars DR, Overturf GD. Infections in Children with Sickle Cell. Anemia Infect Med; 12(7):331-8,1995.

CAPÍTULO

Imunodeficiências Secundárias às Alterações Nutricionais

Wilma C. Neves Forte
Fábio F. de Carvalho Jr

INTRODUÇÃO

Várias distrofias ou alterações nutricionais crônicas levam a diferentes comprometimentos da resposta imunológica. Geralmente são as distrofias carenciais que determinam imunocomprometimento, e, entre estas, a desnutrição é a mais freqüente. A deficiência de oligoelementos e de vitaminas, como evento isolado é rara. A manifestação experimental em modelos animais é de reprodutibilidade simples, havendo, assim, um grande número de trabalhos evidenciando a associação entre estas deficiências e algum grau de imunodeficiência. Entretanto, em seres humanos é difícil a deficiência isolada de vitaminas ou oligoelementos, daí a dificuldade de conhecimento da carência e da reposição destes componentes.

DESNUTRIÇÃO

Desnutrição ou má nutrição calórico-protéica ou desnutrição energético-protéica primária é a distrofia determinada por falta de ingestão de alimentos. A UNICEF, em 1998, indicou que 7% das crianças abaixo de cinco anos apresentavam desnutrição moderada e grave. Sabe-se que esses valores podem ser ainda mais elevados, levando-se em consideração o fato de nem sempre o paciente ser notificado, principalmente nas áreas de maior dificuldade socioeconômica. Por estas razões, considera-se a desnutrição como a causa mais freqüente de imunodeficiência secundária.

A associação entre desnutrição e infecção é descrita desde a Idade Média, por ocasião da peste bubônica. Permaneceu durante muito tempo a dúvida se infecção e desnutrição apenas coexistiam pelo grande número de patógenos que ocorrem nas duas situações. Em 1968, Scrimshaw, na Guatemala, observou durante cinco anos a diminuição da mortalidade infantil por sarampo e diarréia quando era realizada uma suplementação alimentar. A partir daí ficou comprovado que a desnutrição propiciava infecções e iniciaram-se os estudos sobre imunocompetência do desnutrido.

Desnutrição e infecção continuam sendo as principais causas de mortalidade infantil nos países em desenvolvimento. Assim, a desnutrição quando associada à infecção é a principal causa de óbito em nossas crianças. É necessário conhecer as alterações imunológicas determinadas pela má nutrição, para melhor combater os processos infecciosos, tentando-se, com isto, diminuir a mortalidade infantil.

O primeiro mecanismo envolvido na desnutrição é o edema celular, determinado pela diminuição da atividade da bomba sódio-potássio na membrana celular. Seqüencialmente há hipoproteinemia, diminuição da pressão oncótica e extravasamento de líquido da circulação periférica para o extracelular. Havendo edema celular há diminuição relativa dos íons ativadores enzimáticos. Segue-se uma diminuição enzimática intracelular por prejuízo do anabolismo. Isso acarreta alterações funcionais em todos os órgãos e sistemas, incluindo sistema imunológico.

Os órgãos linfóides apresentam hipotrofia ou mesmo atrofia, o que explica a ausência de adenopatia encontrada freqüentemente em pacientes desnutridos portadores de processos infecciosos. Alguns autores chegam a correlacionar hipotrofia de amígdalas com o grau de desnutrição. Foi observada hipotrofia em timo, linfonodos, baço e tonsilas palatinas.

Adultos desnutridos são freqüentemente não-reatores frente a testes cutâneos de leitura tardia, refletindo o prejuízo da resposta celular.

Há diminuição do número e da atividade proliferativa de linfócitos timo-dependentes (T) não só na desnutrição grave mas também na moderada. Há diminuição do percentual e do valor absoluto de células CD4 positivas, estando conservado o número de células CD8 positivas, acarretando uma tendência à inversão da relação CD4/CD8.

A resposta humoral acha-se conservada em relação à IgG, IgM, IgA e IgE séricas, havendo diminuição da IgA secretora. As imunoglobulinas séricas G,M e A podem estar até aumentadas em pacientes desnutridos que apresentaram infecções de repetição. O número de linfócitos bursa-equivalentes (B) está conservado mesmo na desnutrição grave, justificando a vacinação.

A atividade fagocitária e quimiotática de fagócitos mononucleares está diminuída já na desnutrição moderada, o que pode sugerir um prejuízo da função das células apresentadoras monócitos e macrófagos.

A função quimiotática, a etapa de ingestão da fagocitose e o metabolismo oxidativo de polimorfonucleares neutrofílicos estão diminuídos em crianças com desnutrição moderada. Estudos em desnutridos mexicanos e africanos mostram que há respectivamente uma menor capacidade de opsonização e capacidade bactericida de neutrófilos em pacientes desnutridos.

Pesquisa em prisioneiros desnutridos na Bósnia mostra diminuição significativa da ingestão e digestão por células *natural killer*.

O sistema complemento apresenta valores normais de CH50 (complemento total) e dos componentes C3 e C4 em desnutridos graves em nosso meio, estando estes valores diminuídos em crianças africanas portadoras de *kwashiorkor*. É possível que a síntese hepática de componentes do complemento esteja conservada na deficiência de calorias e proteínas, que é a mais freqüente em nosso meio. Sabe-se que no *kwashiorkor* há comprometimento hepático e, portanto, possível prejuízo da síntese de componentes do complemento. No Brasil não observamos desnutridos com quadros de hipocomplementemia.

Todas estas alterações imunológicas são compatíveis com quadros infecciosos apresentados por desnutridos que levam a infecções por microrganismos intracelulares como o vírus do sarampo, *Mycobacterium tuberculosis,* além de bactérias altamente patogênicas e piogênicas como *Staphylococcus aureus, Pseudomonas aeruginosa* e *Klebsiella pneumoniae.*

OBESIDADE

A obesidade vem aos poucos se tornando um problema de saúde pública. A Pesquisa Nacional sobre Demografia e Saúde — PNDS, realizada em 1996, estimou em 4,9% a prevalência de sobrepeso em crianças abaixo de quatro anos de idade.

Estudos mostram que em obesos há diminuição da atividade bactericida de neutrófilos, além de sensível aumento nas infecções respiratórias e sistêmicas em procedimentos cirúrgicos, quer por alterações imunológicas ou por dificuldades cirúrgicas devidas à obesidade. Re-

centemente, estudos mostram que com a perda de peso há normalização dos parâmetros imunológicos alterados.

VITAMINA A

A deficiência da vitamina A, em animais, leva à diminuição da imunidade celular e da resposta à imunização. Há ainda atrofia do baço e timo, com completa depleção linfocitária, ao passo que a formação de anticorpos pode ser potencializada com a sua suplementação.

Esta deficiência parece estar relacionada a um aumento da gravidade e mortalidade por doenças infecciosas.

Os estudos ainda não são conclusivos sobre o papel da vitamina A e dos carotenos. Trabalho randomizado e duplo-cego, em crianças hospitalizadas por complicações de sarampo como pneumonia, crupe e diarréia, mostra que o risco de morte e morbidade diminui em até 50% após a suplementação com vitamina A. Nestes estudos, entretanto, a verdadeira ação da vitamina A não foi estudada, apenas sugerindo uma ação potencial na função imunológica.

Há ainda relatos mostrando que a vitamina A reverteu rapidamente a linfopenia induzida por sarampo com aumento da concentração de imunoglobulina G específica nestes pacientes. Estudos relatam o aumento dos títulos de anticorpos antitétano em crianças desnutridas pré-tratadas com vitamina A. Tais estudos merecem atenção especial e novas pesquisas, até o momento, não fornecem substrato à indicação da suplementação de vitamina A.

VITAMINA B

Dentre as vitaminas do complexo B, a deficiência de piridoxina (vitamina B_6) é a mais estudada. Os achados clínicos da deficiência de vitamina B_6 são dermatite em face, pescoço e extremidades, lesões orais como a glossite, estomatite e queilite. Tais lesões são freqüentemente infectadas secundariamente.

Trabalhos em animais de laboratório mostram uma diminuição nas respostas primária e secundária e na imunidade celular e o importante papel da vitamina B_6 no crescimento de tumores e na recuperação de doenças infecciosas. A deficiência de vitamina B_6 está associada a alterações imunológicas em idosos, em portadores do vírus da imunodeficiência humana, na artrite reumatóide e uremia. Megadoses desta vitamina não restabelecem estas funções.

Estudos experimentais mostraram que a deficiência de biotina, ácido pantotênico e ácido fólico também leva à diminuição da atividade humoral. Tiamina, riboflavina e niacina podem interferir moderadamente na resposta imunológica, enquanto que a deficiência de vitamina B_{12} não altera a resposta humoral.

O mecanismo de ação das vitaminas do complexo B no sistema imune não está claro, mas sabe-se que estes componentes são de fundamental importância à síntese celular e ao metabolismo intracelular de todos os sistemas.

VITAMINA C

A deficiência de vitamina C (ácido ascórbico) isolada é rara e há controvérsias sobre a ação desta vitamina no sistema imune.

Estudos em animais mostram que a deficiência de vitamina C afeta a imunidade humoral e celular.

Até o momento, não existem estudos que subsidiem a utilização de megadoses de vitamina C no intuito de diminuir a suscetibilidade a infecções. A suplementação tem pouco efeito sobre

a concentração sérica de imunoglobulinas, mas pode, *in vitro*, levar a um aumento da proliferação de polimorfonucleares e à síntese de proteínas induzida por mitógenos e antígenos. Pode haver ainda potencialização das funções dos linfócitos T com função supressora e *natural killer*, aumento da reatividade cutânea tardia a antígenos *in vivo*. O uso de altas doses de vitamina C em pacientes portadores de síndrome de Chédiak-Higashi parece levar a um aumento da atividade quimiotática e bactericida de neutrófilos.

VITAMINA D

Estudos disponíveis até o momento mostram que a 1,25-diidroxivitamina D3 exerce um efeito predominante sobre os linfócitos T auxiliadores, retardando a produção de interleucina 2, após estímulo com mitógenos.

O efeito da vitamina D, clinicamente, ainda merece ser estudado, pois, apesar dos linfócitos T possuírem receptores para 1,25-diidroxivitamina D3 *in vitro*, não há demonstração da imunorregulação pelo uso desta vitamina.

VITAMINA E

A deficiência de vitamina E está relacionada à fragilidade e distrofia muscular, creatinúria, hipotrofia testicular, hemólise, anormalidades embrionárias, encefalomalácia e necrose hepática. Estudos da ação da vitamina E no sistema imune são limitados e mostram a ação estimulatória na proliferação do linfócito T induzida por mitógenos e redução da ação lítica das células *natural killer*.

Em modelos animais, a administração de vitamina E aumentou a resposta à imunização e potencializou a fagocitose e proliferação de linfócitos estimulada por mitógenos.

FERRO

A deficiência de ferro é um problema freqüente na prática diária do pediatra. A UNICEF, em 1998, relatou a incidência de 51% de crianças com anemia ferropriva em países em desenvolvimento como o Brasil. Esta incidência dificulta o estudo desta deficiência isolada e ressalta a importância sociocultural e econômica desta doença.

O ferro tem importante papel na atividade de linfócitos e neutrófilos. Vários estudos têm relacionado a deficiência de ferro à depressão da hipersensibilidade tardia, diminuição da resposta de linfócitos a mitógenos, diminuição da produção de citocinas, diminuição da produção de anticorpos e da atividade fagocitária de polimorfonucleares.

A correção dos níveis de ferro normaliza as funções imunológicas, mas é importante salientar que muitos microrganismos usam o ferro livre (quelado através de sideróforos) para sua proliferação, e que, na presença de baixos índices de transferrina, a reposição de ferro poderá levar à presença de altos índices de ferro livre, o que poderia estar relacionado a quadros sépticos, havendo entretanto muita controvérsia a este respeito. Reside aí, uma das questões fundamentais sobre a função imunológica do ferro, a incidência de infecções na deficiência ou na sua suplementação.

ZINCO

O oligoelemento zinco encontra-se distribuído por todo o organismo, principalmente nos eritrócitos, leucócitos, fígado, pâncreas, rins, ossos, músculos, olhos, pele, fâneros e espermatozóides. A maior parte acha-se nos eritrócitos. Faz parte de várias enzimas, participa do me-

tabolismo dos ácidos nucléicos, dando estabilidade à configuração molecular do RNA. Daí sua importância no sistema imunológico.

O quadro clínico da deficiência de zinco é mais evidente em fases de crescimento, incluindo menor ganho de peso, dermatites, diarréia associada à diminuição das vilosidades intestinais, anorexia, retardo na cicatrização, anosmia e infecções de repetição. Na acrodermia enteropática, doença autossômica recessiva em que ocorre deficiência de zinco por malabsorção do oligoelemento, há deficiente crescimento pôndero-estatural, dermatites, diarréias e infecções.

Na deficiência de zinco há desde hipotrofia até atrofia de timo e linfonodos, além de hiporresponsividade aos testes cutâneos de hipersensibilidade tardia. Trabalhos referem associação entre deficiência de zinco e menor rejeição a enxertos em animais de laboratório.

A deficiência da enzima zinco-dependente fosforilase nucleosídeo está associada à deficiência celular tardia, linfopenia e diminuição da atividade de células *natural killer*. O zinco é ainda importante promotor da proliferação linfocítica e co-fator de hormônio tímico que estimula a maturação de células T podendo possivelmente explicar a participação deste oligoelemento como responsável pela diminuição da imunidade celular na deficiência de zinco. A deficiência de zinco parece não alterar a resposta humoral. A suplementação de zinco em crianças desnutridas apresentando deficiência de zinco levou à normalidade deste oligoelemento, aumento de linfócitos T e de células CD4+.

O excesso de zinco leva à azoospermia, diminuição da proliferação de linfócitos, decréscimo da atividade quimiotática e fagocitária de mononucleares, razões pelas quais a suplementação de zinco necessita de supervisão médica.

COBRE E MAGNÉSIO

A deficiência de cobre não é descrita em humanos, já a deficiência de magnésio está relacionada a deformidades esqueléticas e esterilidade. A ação da deficiência de cobre e magnésio, levando à deficiência imunológica, é descrita em animais, mas existem poucos estudos descrevendo esta ação em humanos. A deficiência de cobre parece estar associada, em estudos *in vitro*, à diminuição da função do linfócito T.

SELÊNIO

A deficiência de selênio leva à fragilidade dos eritrócitos, miopatia cardíaca e flacidez muscular. Assim como a vitamina E, o selênio faz parte do sistema glutation-oxidase e na sua deficiência há redução da imunidade celular com redução da resposta a mitógenos e antígenos, além de alterações na atividade fagocítica.

BIBLIOGRAFIA

1. Axelrod AE. Immune processes in vitamin deficiency states. Am J Clin Nutr 24:265-71, 1971.
2. Beharka A, Redican S, Leka L. Vitamin E status and immune function. Methods Enzymol 282:247-63, 1997.
3. Beisel WR, Edelman R, Nauss K et al. Single-nutrient effect on immunologic functions. JAMA 245:53-8, 1981.
4. Bemfam, Brasil. Pesquisa Nacional sobre Demografia e Saúde 1996. BEMFAM, Rio de Janeiro, 1997.
5. Castillo-Durán C, Heresi G, Fisberg M et al. Controlled trial of supplementation during recovery from malnutrition: effects of growth and immune function. Am J Clin Nutr 1987; 45:602-8.
6. Chandra RK, Kumari S. Nutrition and immunity: an overview. J Nutr 124:8 Suppl, 14333S-1435S, 1994.
7. Chandra RK, Sarchielli P. Nutritional status and immune responses. Clin Lab Med; 13:2:455-61,

1993.
8. Chandra RK. Nutrition and the immune system: an introduction. Am J Clin Nutr; 66:2, 460S-463S, 1997.
9. Coutsoudis A, Kirpiela P, Coovadia HM. Vitamin A supplementation enhances specific IgG antibody levels and total lymphocyte numbers while improving morbidity in measles. Pediatr Infect Dis J 11:203-9, 1992.
10. Dekaris D, Sabioncello A, Mazuran R et al. Multiple changes of immunologic parameters in prisioners of war. Assessments after release from a camps in Manjaca, Bosnia. JAMA 270:995-9, 1993.
11. Delafuente JC. Nutrients and immune responses. Rheum Dis Clin N Am 17(2)203-12, 1991.
12. Dhur A, Galan P, Hercberg S. Iron status, immune capacity and resistance to infections. Comp Biochem Physiol A94:11-9, 1989.
13. Douglas SK, Schopfer K. Phagocyte function in protein-calorie malnutrition. Clin Exp Immunol 17: 121-8, 1974.
14. Faulk P. The immunological system in health and malnutrition. Proc Nutr Soc 35: 253-61, 1976.
15. Forte WCN, Akagawa YY, Leão RC. Subpopulações de linfócitos timodependentes na desnutrição. Rev Bras Al Imunop 14: 20-2, 1991.
16. Forte WCN, Campos JVM, Leão RC. Non specific immunological response in moderate malnutrition. Allerg Immunopath 12:489-95, 1984.
17. Forte WCN, Forte AC, Leão RC. Complement system in malnutrition. Allerg Immunopath 20: 157-60, 1992.
18. Forte WCN, Forte AC, Vendrame CMV, Leão RC. Suplementação alimentar de zinco na desnutrição. Rev Bras Al Imunop 16: 44-50, 1993.
19. Forte WCN, Gonzales CCL, Carignani Mimica I. Avaliação de neutrófilos na desnutrição moderada. Rev Ass Med Brasil 45(2): 147-51, 1999.
20. Forte WCN, Leão RC. Linfócitos na desnutrição moderada. Rev Paul Ped 12: 26-8, 1986.
21. Fraker PJ, Gershwin ME, Good RA et al. Interrelationship between zinc and immune function. Fed Proc 45:147-9, 1986.
22. Harbige LS. Nutrition and immunity with emphasis on infection and autoimmune disease. Nutr Health 10(4):285-312, 1996.
23. Heresi G. Olwares M, Pizzaro F et al. Effect of iron fortification on iron morbidity. In XIII International Congress of Nutrition, Brighton, England, 1985. London, Libbey, 1986 p.129.
24. Hussley GD, Klein M. A randomized controlled trial of vitamin A in children with severe measles. N Engl J Med 323:160-4, 1990.
25. Krishman S, Bhuyan UN, Talwar GP et al. Effect of vitamin A and protein-calorie undernutrition on immune responses. Immunology 27:383-92, 1974.
26. Leke L, Saygili A, Vural M et al. Malnutrition and immunodeficiency in children. Arch Pediatr 3(7):705-13, 1996.
27. Matsui T, Nakao Y, Koizumi T et al. 1,25-dihydroxyvitamin D regulates proliferation of activated T-lymphocyte subsets. Life Sci 37:95-101, 1985.
28. Nayak KC, Sethi AS, Aggarwal TD et al. Bactericidal power of neutrophilis in protein calorie malnutrition. Indian J Pediatr 56: 371-7, 1989.
29. Panush RS, Delafuente JC. Vitamins and immunocompetence. World Ver Nutr Diet 45:97-132, 1985.
30. Panush RS, Delafuente JC, Katz P et al. Modulation of certain immunologic responses by vitamin C. III. Potentiation of in vitro and in vivo lymphocyte responses. Int J Vitam Nutr Res 52:35-47, 1982.
31. Panush RS, Delafuente JC. Modulation of certain immunologic responses by vitamin C. Int J Vitam Nutr Res Suppl 19:179-99, 1979.
32. Passatiempo AM, Kinoshita M, Taylor CE et al. Antibody production in vitamin A-depleted rats is impaired after immunization with bacterial polyssaccharide or protein antigens. FASEB J 4:2518-27, 1990.
33. Prasad AS. Discovery of human zinc deficiency and studies in na experimental human model. Am J Clin Nutr 53:403-12, 1991.
34. Provvedini DM, Tsoukas CD, Deftos LJ et al. 1,25-dihydroxyvitamin D3 receptors in human leukocytes. Science 221:1181-3, 1983.
35. Rall LC, Meydani SN. Vitamin B6 and immune competence. Nutr Rev 51(8):217-25, 1993.

36. Rikimaru T, Taniguchi K, Yartey JE et al. Humoral and cell-mediated immunity in malnourished children in Ghana. Eur J Clin Nutr 52(5):344-50, 1998.
37. Ripa S, Ripa R. Zinc and immune function. Minerva Med 86: 315-8, 1995.
38. Scrimshaw NS, Taylor CE, Gordon JE. Interection of nutrition and infection. New York. World Health Organization, 329 p. (Monograph Serie 57), 1968.
39. Semba RD, Ridwan E, West KPJr et al. Depressed immune response to tetanus in children with vitamin A. J Nutr 122:101-7, 1992.
40. Sirisinha S, Suskind R, Edelman R et al. Complement and C3 pro activador and effect of dietary treatment. Lancet 2: 1016-20, 1973.
41. Sirisinha S, Suskind R, Edelman R et al. Secretory and serum IgA in children with protein-calorie malnutrition. Pediatrics 55: 166-70, 1975.
42. Soria-Rodriguez C, Arbososa A, Basurto-Celaya G et al. Capacity of opsonic recognition of poly-morphonuclear neutrophilis in malnourished children. Bol Med Hosp Infant Mex 47: 65-71, 1990.
43. Stallone DD. The influence of obesity and its treatment on the immune system. Nutr Rev 52(2Pt1):37-51, 1994.
44. Taniguchi K, Rikimaru T, Yartey JE et al. Immunological background in children with persistent diarrhea in Ghana. Pediatr Int 41(2):162-7, 1999.
45. United Nation Children's Fund ("UNICEF") — The states of the world's children, 1998 — Focus on Nutrition Oxford University. Press, pp. 1-131, 1998.
46. Walter T, Arredondo S, Arevalo M et al. Effect of iron therapy on phagocytosis and bactericidal activity in neutrophils of iron-deficient humans. Am J Clin Nutr 44:877-82, 1986.

Alterações Imunológicas na Síndrome de Down

Dennis Alexander Burns
Márcia Cristina M. Salazar

INTRODUÇÃO

A trissomia do cromossomo 21, a mais freqüente causa genética de retardo mental (1 em cada 800 nascimentos), apresenta, além das alterações morfológicas típicas, elevada morbimortalidade por doenças infecciosas. As infecções respiratórias são as mais freqüentes, ocorrendo 62 vezes mais na SD que em crianças ditas normais, sendo a pneumonia a maior causa de mortalidade. Apresenta ainda elevada freqüência de malignizações, como a leucemia, que tem incidência 20 vezes maior em portadores de SD que na população geral. As doenças auto-imunes são também freqüentes, sendo comum o achado de tireoidites auto-imunes e alopecia. Estes achados sugerem haver alterações do sistema de vigilância imunológica e, conseqüentemente, uma resposta imune alterada.

O conjunto de alterações imunológicas encontrado na síndrome de Down não configura um padrão específico de imunodeficiência, havendo, segundo Cuadrado, algumas semelhanças com as de um subtipo de imunodeficiência comum variável relatadas por Wright e col., tais como esplenomegalia, anergia cutânea, aumento da formação de granulomas, relação CD4/CD8 anormal, aumento de CD8 expressando CD-57 e diminuição de CD4 expressando CD45RA.

MODULADORES DO SISTEMA IMUNOLÓGICO NA SÍNDROME DE DOWN

O timo das pessoas com SD involui e degenera precoce e rapidamente, acarretando alguns distúrbios imunológicos como alterações no processo de amadurecimento linfocitário, que se assemelham às que ocorrem no processo natural de envelhecimento de indivíduos normais.

Este processo degenerativo, que se manifesta precocemente na síndrome de Down, decorre da diminuição da produção de timulina. A forma ativa deste hormônio somente exerce sua atividade reguladora sobre o timo quando ligada ao zinco (Zn-FTS). Nas pessoas com síndrome de Down, tal qual nos indivíduos idosos, o nível sérico do zinco acha-se reduzido, tanto por ingesta diminuída como por menor absorção. O zinco age como substrato para a estabilidade do parênquima tímico e para o amadurecimento linfocitário, além de estimular a fagocitose. Assim, o volume glandular torna-se menor, há o adelgaçamento da camada cortical, as células epiteliais tímicas tornam-se queratinizadas, os corpúsculos de Hassal são volumosos, ocorrendo ainda depleção acentuada de timócitos do parênquima glandular e redução da timulina.

Estudos experimentais em camundongos velhos, mostraram que a reposição de zinco restaurou os níveis normais de Zn-FTS, reduziu os níveis de timulina livre, recuperando, assim, a vitalidade do estroma tímico e restaurando o processo de amadurecimento de timócitos (Fig. 44.1A, B e C).

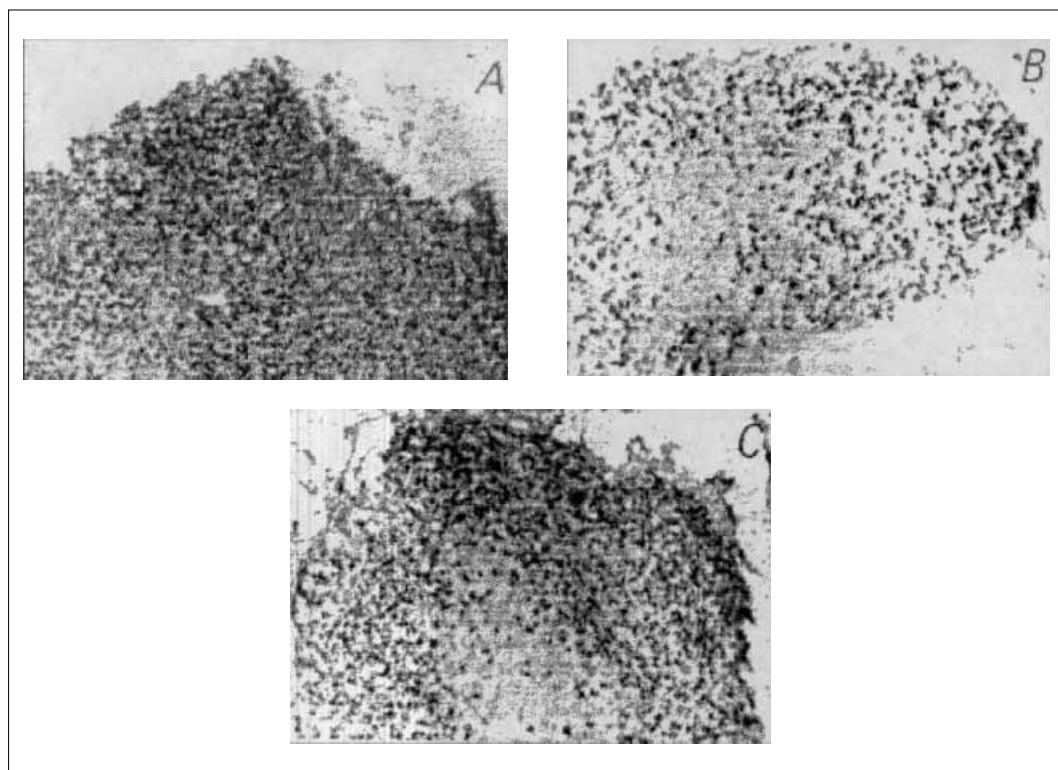



Fig. 44.1 — *A) Timo de camundongo jovem: estroma desenvolvido, repleto de timócitos; B) Timo de camundongo velho: estroma em degeneração, poucos timócitos; C) Timo de camundongo velho, após suplementação com zinco: recuperação do estroma e repovoamento de timócitos.*

Hormônios tireoidianos, de crescimento (GH) e fator de crescimento insulina-símile (IGF-1), que regulam positivamente a produção de timulina, freqüentemente encontram-se diminuídos na SD, conseqüentemente reduzindo os níveis da timulina. O tratamento destas deficiências hormonais restaura os níveis séricos da timulina.

As anormalidades dos hormônios tireoidianos estão fortemente associadas com a SD através de elevados níveis de TSH da tireóide (TSH). Labudova e col. observaram níveis significativamente elevados de RNA mensageiro (mRNA) para receptor de TSH (TSH-R) no cérebro portador de trissomia do cromossomo 21. Com base nesta observação, foram determinados os níveis de proteína de TSH-R em cinco regiões do cérebro de indivíduos com SD, doença de Alzheimer (DA) e controles. Os resultados revelaram proteínas de TSH-R imunorreativas significativamente elevadas nos córtex frontal e temporal em pacientes com SD e DA. Isto demonstrou que o TSH-R imunorreativo elevado no cérebro não é específico para a SD e que talvez possa refletir-se na apoptose celular, como um marcador de ambas as desordens neurodegenerativas, pois está bem documentada a participação do hormônio tireoidiano no controle da morte celular programada.

A necessidade de estimulação precoce e educação especializada submete o portador de SD à institucionalização parcial ou total, expondo um indivíduo imunologicamente ineficiente a um maior contato com agentes infecciosos. Um número elevado de indivíduos com SD é portador assintomático de antígenos de hepatite B (HBsAg-positivo), não sendo ainda claro se este fenômeno se deve à incompetência imunológica ou à exposição aumentada ao vírus.

A carga extra de material genético ocasionada pela trissomia do cromosssomo 21 parece aumentar a expressão de genes relacionados à sensibilidade dos receptores para IFN-α e à produção de componentes do sistema imune, como moléculas de adesão.

ALTERAÇÕES MOLECULARES

Os polimorfonucleares exercem sua atividade lítica provocando danos celulares pela atividade de superóxidos e outros radicais, eliminando particularmente fungos e bactérias, como *Candida e Staphyloccocus.* A enzima cobre-zinco-superoxidodismutase-1 (CuZnSOD-1), que converte rapidamente superóxidos em peróxido de hidrogênio, é codificada por um gene localizado no cromossomo 21. Em pessoas com SD são achados níveis elevados de Cu-Zn-SOD-1, cerca de 50% a 150% em relação aos grupos de controle, o que provavelmente se deve à carga gênica extra determinada pela trissomia, resultando em drástica redução de superóxidos em polimorfonucleares destes indivíduos. A capacidade lítica destas células é assim afetada, o que explica parcialmente a incidência anormal de infecções na SD, por germes que requeiram estritamente superóxidos para sua destruição, como as bactérias catalase-positivas, ou ainda a ocorrência de danos intracelulares, contribuindo para o processo de envelhecimento precoce.

A enzima CuZnSOD-1 tem grande avidez por zinco, sugerindo, assim, que, por estar elevada nos portadores de SD, poderia contribuir para uma redução ainda maior dos níveis séricos deste oligoelemento e para a redução de timulina.

Foram ainda mapeados no cromossomo 21 os genes IFN-AR1, IFN-AR2 e IFN-GT, relacionados à sensibilidade de receptores para Interferon-α (IFN-α) A sensibilidade muito aumentada àquela citocina, relatada até cinco vezes maior em SD que em controles normais, parece estar relacionada à maior carga de material cromossomial determinada pela trissomia. Como o IFN-α tem atividade antiviral, esta hipersensibilidade parece exercer um efeito protetor nos sujeitos com SD.

A produção de interleucina-2 (IL-2), que atua na proliferação de linfócitos T, é reduzida nos portadores de SD, colaborando também para resposta citotóxica menos eficaz.

As células tímicas dos portadores de SD expressam duas a quatro vezes mais RNA mensageiros para INF-α (mRNA-IFNα) e para TNF-α (RNA-TNF-α) nestes indivíduos são achados níveis elevados de IFN-α e TNF-α quando comparados a controles normais. Estas são citocinas indutoras da produção de ICAM-1 (CD-54), explicando assim os níveis aumentados destas moléculas de adesão encontrados nos portadores de SD.

O gene codificador para o fragmento β (CD18) da molécula de adesão LFA-1 (*Leucocyte function-associated antigen-1*), que é o ligante natural do ICAM-1, localiza-se no cromossomo 21.

Nos indivíduos trissômicos são encontrados níveis elevados de LFA-1, devido à presença de maior carga gênica. A interação entre timócitos e estroma tímico necessária para a maturação destas células se dá pela ligação das moléculas de adesão LFA-1/ICAM-1. Como estes se encontram em níveis elevados nos portadores de SD, poderá haver interações inapropriadas que resultarão em deleção aumentada de timócitos e conseqüentemente migração de linfócitos imaturos para a periferia.

IMUNIDADE CELULAR

Segundo Larocca, a investigação imuno-histoquímica demonstrou a correlação entre a redução ou ausência das células interdigitais do retículo com a severidade das mudanças morfo-histológicas. Assim, a arquitetura complexa do estroma tímico e as decorrentes alterações celulares, no que se refere ao microambiente medular e cortical, poderiam estar relacionadas com o desequilíbrio da imunidade em pacientes portadores de SD.

A elevação do número de linfócitos imaturos Tγδ (LT-γδ) e o menor número de linfócitos maduros Tαβ (LT-αβ) no timo, na circulação periférica e no baço dos portadores de trissomia do cromossomo 21 devem-se às alterações no processo de maturação decorrentes da maior expressão das moléculas de adesão citadas anteriormente. Esta alteração nas proporções dos níveis de linfócitos maduros TCRαβ e imaturos TCRγδ é responsável por uma incapacidade ou ineficácia em montar uma resposta inflamatória e também interfere com o processo de apresentação de antígenos por linfócitos T aos linfócitos B.

Os linfócitos Tγδ (LTγδ) formam a maior subpopulação de linfócitos na SD. São secretores de níveis normais de IFN-γ, o qual tem efeito antiproliferativo. Por outro lado, estes linfócitos imaturos secretam baixos níveis de IL-2, citocina que estimularia a proliferação celular. Assim, a proliferação é duplamente prejudicada pela imaturidade dos linfócitos, pelo aumento do IFN-γ e pela diminuição da IL-2. Estudo recente demonstrou um defeito na resposta proliferativa em cultura de linfócitos, com expressão diminuída de CD25, baixa secreção de IL-2 e atividade citotóxica específica diminuída.

Ocorre uma inversão na relação CD4/CD8 devido a um grande aumento do número de células NK, células citotóxicas naturais, importantes na vigilância imunológica por eliminarem vírus e células neoplásicas. Esta elevação entretanto se dá à custa de linfócitos de baixa capacidade citolítica.

Raziuddin, usando anticorpos monoclonais 2H4 e 4B4, permitiu que linfócitos CD4+ e CD8+ fossem divididos em subpopulações funcionais CD45R+ e CDW29+, sendo o subtipo CD4+ CD45R+ designado indutor-supressor e o subtipo CD4+ CDW29, indutor-auxiliar. Os linfócitos de sangue periférico de pacientes com SD e controles normais foram analisados, sendo que as porcentagens dos subtipos CD8+ CD45+ e CD8+ CDW29+ não diferiram de forma significativa entre ambos os grupos estudados. Entretanto, foram observadas alterações acentuadas nos subtipos CD4+ CD45R+ e CD4+ CDW29+, apresentando resposta proliferativa reduzida para a estimulação com fito-hemoaglutinina (PHA) e concanavalina-A (Con-A). Demonstra-se desta maneira que existe deficiência em pacientes portadores de SD com relação ao subtipo de células T CD4+ CDW29+ (indutor-auxiliar), a qual contribui para o prejuízo na imunidade mediada por células.

Os neutrófilos e monócitos são encontrados em número normal, porém têm suas funções de quimiotaxia e fagocitose deficientes, por mecanismos ainda não esclarecidos. Diversos estudos demonstraram certa recuperação destas funções com a suplementação de zinco.

Os neutrófilos que participam da defesa contra bactérias e fungos, e os mononócitos contra protozoários e fungos, migram para o local da infecção (quimiotaxia), englobam os microrganismos (fagocitose) e os destroem com superóxidos (oxidação). A deficiência na oxidação é devida à maior expressão de CuZnSOD-1, que converte maciçamente superóxidos em peróxido de hidrogênio.

São encontrados diminuição do número de eosinófilos e baixos níveis de IgE, o que pode estar relacionado com a menor incidência de asma. Tais achados podem dever-se à maior sensibilidade das células do portador de SD ao IFN-γ, uma vez que esta citocina é antagonista da IL-4, citocina indutora da produção e manutenção dos níveis de IgE e diferenciação de eosinófilos.

IMUNIDADE HUMORAL

As alterações humorais encontradas na SD provavelmente se devem a defeitos nos mecanismos de controle homeostático dos linfócitos T, em seu processo de apresentação antigênica às células B, envolvendo sua proliferação e diferenciação e não a defeitos intrínsecos de células B. Parte deste e de outros problemas imunológicos da SD é causada pela maturação inadequada de timócitos que dá origem a uma maior população de linfócitos T imaturos, LTδγ que de linfócitos T maduros, LTαβ.

Em crianças com SD, menores de seis anos de idade, os níveis de imunoglobulinas séricas não diferiram de controles saudáveis, mas, após essa idade, consideráveis aumentos de IgG e IgA foram encontrados, provavelmente por estimulação policlonal devida a infecções de repetição.

A freqüência do HBV é muito mais elevada entre as crianças mais novas portadoras de SD e tem sido reportado que a resposta IgG foi detectável em 75% dos controles saudáveis, após vacinação com HBsAg, quando comparado a 16% dos portadores de SD[25].

Verificou-se que a resposta imunológica antígeno/anticorpo às vacinas antipneumocócica, antitetânica, anti-HBV e contra salmonelas produziu níveis menores e menos duradouros de anticorpos em portadores de SD do que em grupos de indivíduos ditos saudáveis, sugerindo que as revacinações devam acontecer mais freqüentemente nos portadores de SD.

Observa-se elevação das subclasses IgG1 e IgG3 e uma diminuição de IgG2 e IgG4. A IgG2 é primariamente direcionada contra antígenos polissacárides de bactérias encapsuladas como *H. influenzae* ou *S. pneumoniae*. A IgG4, cujos níveis normais são muito baixos, concentra-se preferencialmente em mucosas. Na síndrome de Down seus níveis são ainda mais reduzidos. De fato, há uma aumento da prevalência de deficiência de IgG4 em crianças trissômicas que apresentam infecções de repetição como pneumonia, otite, sinusite, indicando que este grupo poderia ser beneficiado com o uso de imunoglobulina intravenosa.

Já a IgM mantém-se normal até a adolescência, diminuindo consideravelmente no adulto. Os níveis de IgE são geralmente mais baixos, podendo ser a explicação para a menor incidência de doenças atópicas na SD. A literatura entretanto é conflitante, havendo estudos que mostram grupos de portadores de SD com níveis séricos de imunoglobulinas dentro de limite normais.

Essas alterações humorais provavelmente não se relacionam diretamente à trissomia do cromossomo 21, visto não ter sido ainda mapeado nenhum gene relacionado à produção de anticorpos no cromossomo 21. Um possível mecanismo é a deficiência de selênio, cuja reposição provocou aumento significativo de IgG2 e IgG4.

Recentemente alguns autores têm relatado maior incidência de doença celíaca em pessoas com SD. Embora sejam demonstrados títulos elevados de IgA e IgG contra caseína, β-lactoglobulina, gliadina e glúten, estes achados permanecem controversos. Em um grupo de pacientes com imunoglobulinas elevadas contra os citados alimentos, o anticorpo antiendomíseo estava elevado em apenas um paciente. Todas as crianças eram assintomáticas, sendo que as biópsias intestinais de todo o grupo foram normais, até mesmo no paciente que tinha o anticorpo antiendomísio elevado.

ABORDAGENS TERAPÊUTICAS

O maior conhecimento clínico sobre a síndrome de Down e sua imunologia, vacinações apropriadas, vigilância médica especializada e o desenvolvimento de novos antibióticos e quimioterápicos têm contribuído para o rápido declínio das infecções como causa de mortalidade.

Além das vacinas rotineiras, como BCG, DPT, poliovírus, hepatite B, *Haemophyllus influenzae B*, tríplice viral e, em nosso país, a febre amarela, o esquema de imunizações na SD deve

incluir a vacina contra a varicela, antigripal, antipneumocócica e anti-hepatite A. Ao contrário do que ainda se acredita em algumas regiões, a síndrome de Down não é contra-indicação para nenhuma vacina.

Krilov mostrou a redução do número de infecções em 38%, o número de consultas médicas em 34% e o absenteísmo escolar em 47% em escolas especializadas, com a adoção de rígidas medidas de higienização como a lavagem das mãos de monitores, instrutores e professores e a limpeza das salas e do material pedagógico antes de serem utilizados pelos alunos.

O zinco, cujos níveis séricos são baixos em pessoas com SD, é um co-fator essencial para diversas etapas de amadurecimento, para várias funções celulares e também para a função tímica. A suplementação destes indivíduos com sulfato de zinco (1mg de zinco elementar/kg/dia — via oral) por quatro meses resultou em normalização dos seus níveis séricos, da atividade da timulina, do número de células CD2+, da proliferação de linfócitos, da atividade de neutrófilos, além da diminuição do número de infecções, após um ano de observação.

Annerén, suplementando seus pacientes com selênio na dose de 10μg/kg/dia, por seis meses, observou a restauração dos níveis adequados de IgG2 e IgG4.

Em casos individuais de infecções severas ou de repetição, pode-se recorrer ao uso de imunoglobulina intravenosa, embora a literatura não apóie seu uso contínuo como profilático.

Crianças com SD, que apresentavam infecções respiratórias recorrentes e disfunções de polimorfonucleares, foram submetidas à utilização de timoestimulina (TP-1 Serono®) e/ou moduladores derivados de antígenos bacterianos específicos. No grupo estudado, houve redução do número e da morbidade das infecções, com boa tolerância aos medicamentos. Uma possível explicação é a estimulação da produção de interleucina-12 (IL-12), a qual induziria maior resposta inflamatória por linfócitos T auxiliares-1.

BIBLIOGRAFIA

1. Ahman L, Back E, Bensch K, Olcen P. Non-efficacy of low-dose intradermal vaccination against hepatitis B in Down's syndrome. Scand J Infect Dis.25(1):16-23, 1993.
2. Anneren G, Gustavson KH, Sara VR, Tuvemo T. Growth retardation in Down syndrome in relation to insulin-like growth factors and growth hormone. Am J Med Genet Suppl.7:59-62, 1990.
3. Anneren G, Magnusson CG, Lilja G, Nordvall SL. Abnormal serum IgG subclass pattern in children with Down's syndrome. Arch Dis Child. 67(5):628-31, 1992.
4. Burgio GR, Ugazio AG, Nespoli L, Maccario R. Down Syndrome: a model of immunodeficiency diseases, Birth Defects Original Article Series, vol 19 (eds) Wedghood RJ, Rosen FS, Paul NW, pp 325-7. March of Dimes Birth defects Foundation, Allan R Liss, New York, NY.
5. Burgio GR, Ugazio AG. Immunity in Down's syndrome. Eur J Pediatr. 20;127(4):293-4, 1978.
6. Castells S, Torrado C, Bastian W, Wisniewski KE. Growth hormone deficiency in Down's syndrome children. J Intellect Disabil Res. 36 (Pt 1):29-43, 1992.
7. Cossarizza A, Monti D, Montagnani G, Ortolani C, Masi M, Zannotti M, Franceschi C. Precocious aging of the immune system in Down syndrome: alteration of B lymphocytes, T-lymphocyte subsets, and cells with natural killer markers. Am J Med Genet Suppl.7:213-8, 1990.
8. Cuadrado E, Barrena MJ. Immune dysfunction in Down's syndrome: primary immune deficiency or early senescence of the immune system? Clin Immunol Immunopathol. 78(3):209-14, 1996.
9. Dias JA, Walker-Smith J. Down's syndrome and coeliac disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 10(1):41-3, 1990.
10. Epstein LB, Epstein CJ. T-lymphocyte function and sensitivity to interferon in trisomy 21. Cell Immunol. 51(2):303-18, 1980.
11. Fabia J, Drolette M. Malformations and leukemia in children with Down's syndrome. Pediatrics. 45(1):60-70, 1970.
12. Forni GL, Rasore-Quartino A, Acutis MS, Strigini P. Incidence of bronchial asthma in Down's syndrome. J Pediatr. 116(3):487-8, 1990.
13. Krilov LR, Barone SR, Mandel FS, Cusack TM, Gaber DJ, Rubino JR. Impact of an infection control program in a specialized preschool. Am J Infect Control. 24(3):167-73, 1996.

14. Labudova O, Cairns N, Koeck T, Kitzmueller E, Rink H, Lubec G. Thyroid stimulating hormone-receptor overexpression in brain of patients with Down syndrome and Alzheimer's disease. Life Sci.64(12):1037-44, 1999.
15. Larocca LM, Lauriola L, Ranelletti FO, Piantelli M. Morphological and immunohistochemical study of Down syndrome thymus. Am J Med Genet Suppl. 7:225-30, 1990.
16. Levin S. The immune system and susceptibility to infections in Down's syndrome. Prog Clin Biol Res.246:143-62, 1987.
17. Licastro F, Chiricolo M, Mocchegiani E, Fabris N. Oral zinc supplementation in Down's syndrome subjects decreased infections and normalized some humoral and cellular immune parameters. J Intellect Disabil Res. 38 (Pt 2):149-62, 1994.
18. Licastro F, Melotti C, Parente R, Davis LJ. Derangement of non-specific immunity in Down's syndrome subjects: low leukocyte chemiluminescence activity after phagocytic activation. Am J Med Genet Suppl.7:242-6, 1990.
19. Lockitch G, Singh VK, Puterman ML, Godolphin WJ. Age-related changes in humoral and cell-mediated immunity in Down syndrome children living at home. Pediatr Res. 22(5):536-40, 1987.
20. Maroun LE. Interferon action and chromosome 21 trisomy (Down syndrome): 15 years later. J Theor Biol. 7;181(1):41-6, 1996.
21. Mocchegiani E, Perissin L, Santarelli L, Tibaldi A. Melatonin administration in tumor-bearing mice (intact and pinealectomized) in relation to stress, zinc, thymulin and IL-2. Int J Immunopharmacol. 21(1):27-46, 1999.
22. Murphy M, Epstein LB. Decreased T cell receptor and CD3 expression by Down syndrome thymocytes: evidence for delayed maturation. Prog Clin Biol Res.360:117-30, 1990.
23. Murphy M, Epstein LB. Down syndrome (DS) peripheral blood contains phenotypically mature CD3+TCR alpha, beta+ cells but abnormal proportions of TCR alpha, beta+, TCR gamma, delta+, and CD4+ CD45RA+ cells: evidence for an inefficient release of mature T cells by the DS thymus. Clin Immunol Immunopathol. 62(2):245-51, 1992.
24. Murphy M, Epstein LB. Down syndrome (trisomy 21) thymuses have a decreased proportion of cells expressing high levels of TCR alpha, beta and CD3. A possible mechanism for diminished T cell function in Down syndrome. Clin Immunol Immunopathol. 55(3):453-67, 1990.
25. Murphy M, Hyun W, Hunte B, Levine AD, Epstein LB. A role for tumor necrosis factor-alpha and interferon-gamma in the regulation of interleukin-4-induced human thymocyte proliferation in vitro. Heightened sensitivity in the Down syndrome (trisomy 21) thymus. Pediatr Res. 32(3):269-76, 1992.
26. Murphy M, Insoft RM, Pike-Nobile L, Epstein LB. A hypothesis to explain the immune defects in Down syndrome. Prog Clin Biol Res.393:147-67, 1995.
27. Nespoli L, Burgio GR, Ugazio AG, Maccario R. Immunological features of Down's syndrome: a review. J Intellect Disabil Res. 37 (Pt 6):543-51, 1993.
28. Nurmi T, Leinonen M, Haiva VM, Tiilikainen A, Kouvalainen K. Antibody response to pneumococcal vaccine in patients with trisomy-21 (Down's syndrome). Clin Exp Immunol. 48(2):485-90, 1982.
29. Patarroyo M, Makgoba MW. Leucocyte adhesion to cells in immune and inflammatory responses. Lancet. 11;2(8672):1139-42, 1989.
30. Philip R, Berger AC, McManus NH, Warner NH, Peacock MA, Epstein LB. Abnormalities of the in vitro cellular and humoral responses to tetanus and influenza antigens with concomitant numerical alterations in lymphocyte subsets in Down syndrome (trisomy 21). J Immunol. 136(5):1661-7, 1986.
31. Raziuddin S, Elawad ME. Immunoregulatory CD4+ CD45R+ suppressor/inducer T lymphocyte subsets and impaired cell-mediated immunity in patients with Down's syndrome. Clin Exp Immunol. 1990 Jan;79(1):67-71.
32. Reichelt KL, Lindback T, Scott H. Increased levels of antibodies to food proteins in Down syndrome. Acta Paediatr Jpn. 36(5):489-92, 1994.
33. Sustrova M Changed Immune system function in persons with Down Syndrome, Annals of the II Brazilian Metting in Down Syndrome, Federação Brasileira das Associações de Síndrome de Down, Brasília, DF, Brazil
34. Thilaganathan B, Tsakonas D, Nicolaides K. Abnormal fetal immunological development in Down's syndrome. Br J Obstet Gynaecol. 100(1):60-2, 1993.
35. Ugazio AG, Jayakar SD, Marcioni AF, Duse M, Monafo V, Pasquali F, Burgio GR. Immunodeficiency in Down's syndrome: relationship between presence of human thyroglobulin antibodies and HBsAg carrier status. Eur J Pediatr. 12;126(3):139-46, 1977.

36. Ugazio AG, Maccario R, Notarangelo LD, Burgio GR. Immunology of Down syndrome: a review. Am J Med Genet Suppl. 7:204-12, 1990.
37. Wright JJ, Wagner DK, Blaese RM, Hagengruber C, Waldmann TA, Fleisher TA. Characterization of common variable immunodeficiency: identification of a subset of patients with distinctive immunophenotypic and clinical features. Blood. 76(10):2046-51, 1990.

CAPÍTULO

Aids na Criança

Heloisa Helena Sousa Marques
Pedro Takanori Sakane
Marinella Della Negra

DEFINIÇÃO

A Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (Aids) foi identificada em 1981 e tornou-se desde então uma das principais epidemias no mundo. É causada pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) que é encontrado no sangue, sêmen, secreções vaginais e outros líquidos corpóreos. O HIV é transmitido através de relações sexuais desprotegidas, partilhamento de seringas e agulhas contaminadas entre usuários de drogas injetáveis e, mais raramente, em nosso país, por transfusão de sangue e seus produtos contaminados. Crianças nascidas de mães soropositivas para o HIV podem se tornar infectadas antes ou durante o nascimento e através do aleitamento materno.

A dimensão da epidemia da infecção pelo HIV/Aids tem sido retratada através dos dados divulgados pela OMS (Organização Mundial de Saúde). De acordo com as estimativas há cerca de 33,6 milhões de pessoas infectadas no mundo, sendo que a cada dia surgem 16 mil casos novos ou seja 11 casos novos a cada minuto. Portanto, de cada 100 adultos sexualmente ativos, um é portador do HIV, e de cada dez pessoas com Aids, apenas uma sabe que tem a doença. Estima-se ainda que 4,8 milhões de crianças com menos de 15 anos foram infectadas pelo vírus desde o início da epidemia e destas, 3,6 milhões já faleceram. Somente em 1999, a estimativa foi de 470 mil óbitos em crianças menores de 15 anos. Em 90% dos casos a transmissão foi vertical (mãe-filho). Outro dado assustador foi divulgado no dia 1.º de dezembro de 1997- Dia Mundial de Combate à Aids: até o ano 2000 o mundo teria 16,5 milhões de órfãos em decorrência da Aids e, no Brasil, este número poderia chegar a 22.000 crianças. Se o relatórios anuais da OMS e Unaids indicam haver sinais de controle da doença nos países desenvolvidos, por outro lado, ela continua a crescer nos países em desenvolvimento, onde estão concentrados mais de 90% dos casos.

Da estimativa da OMS de 16.000 casos novos por dia no mundo, mais de 50% são de jovens entre 15 e 24 anos e destes, 40% são mulheres, tendo como conseqüência 1.000 casos novos por dia entre crianças.

No Brasil foram notificados mais de 170.000 casos de Aids desde 1980 até outubro de 1999, sendo que 3,4% (5.778 casos) são de crianças até 13 anos de idade. A forma de transmissão mais comum (>80%) foi por contaminação perinatal. A análise da situação das crianças neste contexto pode ser feita segundo avaliação do que ocorre entre as mulheres em idade fértil. Foi observado crescimento de 202% do número de casos entre mulheres com Aids em

idade fértil de 15 a 40 anos no Brasil entre março de 1994 a março de 1997 sendo que, este também se acompanhou de aumento semelhante nas crianças menores de 1 ano de idade, revelando a força da transmissão vertical no nosso meio.

AGENTE INFECCIOSO

A Aids é uma doença causada por um vírus que pertence à família dos Retrovírus. Os retrovírus são RNA vírus que têm como característica fundamental, a capacidade de, na multiplicação, apresentarem uma fase intermediária em que o genoma se torna um DNA de dupla hélice, através de uma enzima conhecida como transcriptase reversa. Existem vários retrovírus na natureza, e muitos parasitam apenas animais. Para a medicina humana interessam duas subfamílias: os *Oncovirinae* (HTLV-I e HTLV-II) e os *Lentivirinae* (HIV-1 e HIV-2).

São vírus de 80 a 120nm de diâmetro, com um envelope externo e um core interno o qual pode ser esférico (HTLV-1 e HTLV-II) ou cilíndrico (HIV-1 e HIV-2). Na sua superfície projetam-se formações constituídas de glicoproteínas próprias do envelope contendo no seu interior material lipídico. O core é constituído pelo RNA e pelas enzimas transcriptase e integrase. Estes vírus possuem genes que codificam a produção das principais proteínas estruturais. Os genes comuns a todos os retrovírus são a *gag* (codifica a síntese de proteínas que formam não só o core do vírus, mas também as que compõem o nucleocapside, a cápside e o *matrix* sendo grupo específico), *pol* (codifica as enzimas transcriptase reversa, uma protease, endonuclease e integrase) e *env* (codifica as proteínas dos principais componentes do envoltório do vírus, como as glicoproteínas das membranas e as do envelope). Os Lentivírus apresentam genomas mais complexos contendo, pelo menos, mais oito genes codificadores, como o *tat, rev, nef, vif, vpr, vpu* (somente o HIV-1) e o *vpx* (somente o HIV-2).

Os vírus implicados na síndrome da imunodeficiência adquirida são os lentivírus HIV-1 e o HIV-2.

Estes vírus têm tropismo pelas células que apresentam receptores CD4 na sua superfície (CD4+) como os linfócitos T auxiliadores, os monócitos, os macrófagos e células neurogliais. O principal mecanismo de fixação do vírus na célula hospedeira é através da interação do seu componente gp120 do envelope com os receptores CD4, mas existem outras formas de fixação, menos importantes, que se ligam a outros receptores, que não o CD4, explicando a infecção de células não CD4+.

EPIDEMIOLOGIA

MODO DE TRANSMISSÃO

A transmissão do HIV ocorre: 1) através de contato sexual; 2) verticalmente, via mãe-filho; 3) através da exposição a materiais contaminados com o vírus.

Transmissão Sexual

No início da história do HIV, era a via mais conhecida, principalmente entre os homossexuais masculinos. Ainda hoje, continua a ser uma das vias mais importantes. Os fatores de risco associados são: coito anal, múltiplos parceiros, presença de lesões ulceradas, estágio da doença. A transmissão é maior do homem para a mulher do que o contrário. A presença de outras doenças sexualmente transmissíveis pode aumentar o risco de infecção.

A capacidade de transmissão não é homogênea para todas as cepas virais, porquanto algumas são mais infectantes. Os fatores virais que são relacionados com a transmissão sexual são: a não indução de formação de sincício; fenótipo macrofagotrópico e o subtipo viral (o subtipo E, por exemplo, aparentemente é mais transmissível do que o B).

Esta forma, para o pediatra, é importante no atendimento aos adolescentes e nos casos de abuso sexual.

Transmissão Materno-infantil

É a forma predominante na aquisição do HIV pelas crianças. A taxa de transmissão deve estar situada entre 14% e 33%, sendo mais alta em países em desenvolvimento, quando nenhuma intervenção profilática for adotada.

A transmissão pode se dar antes do parto, intraparto e pós-parto através da amamentação. O risco maior se dá no momento do parto, através da exposição da pele e/ou mucosa do recém-nato ao sangue e secreções do trato genital da mãe e a transfusão materno-fetal.

Transmissão Através da Exposição a Materiais Contaminados

Uso de Drogas Injetáveis

O índice de portadores do HIV entre os usuários de drogas injetáveis é elevado, principalmente entre aqueles que compartilham da mesma seringa.

Transfusão de Sangue e Seus Derivados

Os cuidados nos bancos de sangue são fundamentais para diminuir este risco, que foi muito grande antes da década de 80, quando não se faziam testes de triagem antes do uso de sangue ou de derivados. O risco, mesmo com a triagem, não é zero, sendo, nos EUA, estimado em 1 para cada 450.000 a 660.000 doações. Os hemofílicos são as maiores vítimas, pois utilizam concentrados de fatores obtidos de um *pool* de um grande número de doadores.

Transmissão no Ambiente Hospitalar

É um dos grandes pesadelos entre os profissionais de saúde, principalmente daqueles que atuam em situações de emergência, ou que lidam com processos invasivos. Apesar de o risco ser muito pequeno, na ordem de 0,3 % em acidente percutâneo com agulha por sangue contaminado, e de 0,1% em acidentes de mucosa, cuidados adequados devem ser tomados por todos aqueles que atendem pacientes, sabidamente soropositivos ou não.

FISIOPATOGENIA

A dinâmica do HIV atualmente é conhecida com maior detalhe. Sabe-se que a taxa de replicação viral é muito elevada: cerca de 10 bilhões de partículas são produzidas e depuradas em um único dia e sua meia-vida é de 1,5 dia. Deste modo, há uma renovação constante da população viral com a possibilidade de rápida geração de variantes genéticas que podem dificultar sobremaneira o tratamento, visto que, estas podem tanto escapar do sistema imune ou ainda se tornarem resistentes às drogas anti-retrovirais. É também reconhecido que a infecção de células "perenes" em locais onde haja menor potencial de resposta imune, determina a perpetuação da infecção, mesmo que o sistema imune atue de modo eficiente.

A evolução da infecção pelo HIV na criança, especialmente naquela cuja forma de contaminação foi a vertical, difere da do adulto, tanto no que se refere às manifestações clínicas como o período de incubação. Isto se deve ao fato de a infecção acometer as crianças em fases precoces da vida, quando o sistema imunológico encontra-se em desenvolvimento e, portanto, sem as suas potencialidades de defesa plenamente estabelecidas.

O HIV dissemina-se por todo o organismo e tem especial predileção por células com receptores CD4+ em sua superfície, com por exemplo os linfócitos T auxiliadores. Mais recentemente foram descritos outros co-receptores para o HIV nas células que atuam como mediadores do processo de fusão, e assim facilitando a entrada do vírus. São receptores de quimoquinas (citocinas quimioatraentes) e os mais conhecidos são: CCR5- com expressão em monócitos e macrófagos, sendo mediador da entrada de cepas do HIV monocitotrópicas, geralmente não indutoras de sincício, mais identificadas na fase inicial da infecção e CXCR4- tem expressão em linfócitos T, é mediadora da entrada de cepas do HIV linfocitotrópicas, geralmente indutoras de sincício, o que ocasiona maior taxa de destruição de linfócitos T CD4+ e sua atividade é predominante na fase mais tardia da infecção. Existem cepas que podem utilizar ambos os receptores CCR5 e CXCR4.

Dados recentes referem indivíduos homozigotos para deleção de CCR5 com infecção pelo HIV, indicando a possibilidade da existência de outros co-receptores.

Na criança com infecção pelo HIV ao lado das alterações da imunidade celular, representada pela diminuição progressiva dos linfócitos CD4+, determinada não só pela lise resultante da multiplicação viral como também por outros mecanismos como a formação de sincício, o desencadeamento de citotoxicidade celular dependente de anticorpos e apoptose, observa-se também precocemente anormalidades da função imune humoral. São observados defeitos funcionais das células B: ocorre uma ativação policlonal intensa desencadeada pelo HIV ou seus antígenos, que se manifesta com hipergamaglobulinemia. Apesar destes níveis elevados de imunoglobulinas, acredita-se que estes anticorpos não sejam funcionantes pois, quase todas as crianças sintomáticas, infectadas pelo HIV, apresentam elevada predisposição a infecção bacterianas recorrentes e graves. Com a progressão da doença e deterioração do sistema imune mediado por células, as infecções oportunistas manifestam-se e dentre as mais comuns, na criança, estão a monilíase oral e a pneumonia por *P. carinii*. A estas acrescem-se várias outras como as micobacterioses, infecções virais pelo citomegalovírus, Epstein-Barr, e outras do grupo Herpes; as determinadas por fungos como a criptococose, histoplasmose; além de outra protozoose (toxoplasmose).

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da infecção pelo HIV na criança compreende o diagnóstico laboratorial e a classificação baseada em categorias imunológicas e clínicas.

DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

Vários são os recursos laboratoriais para o diagnóstico de infecção pelo HIV. O pediatra precisa estar atento para realizar a interpretação correta dos resultados, uma vez que a doença, mesmo nos dias de hoje, ainda carrega um estigma muito forte. Uma vez feita a suspeita, é necessário ter uma conversa bastante esclarecedora com os responsáveis antes de se pedir os exames.

É importante também o pediatra ter conhecimento das dificuldades para a definição da presença do vírus na criança em virtude da grande variação da sintomatologia apresentada, muitas vezes inespecífica e principalmente, pela possibilidade de os exames se apresentarem positivos pela presença de anticorpos maternos, durante muitos meses. A interpretação de métodos sorológicos tradicionais que medem os anticorpos, como ELISA e Western Blot torna-se complicada, pois, não há como discernir se os anticorpos da classe IgG presentes no soro da criança são produzidos por ela ou se são de aquisição transplacentária. Nestes casos, apenas a persistência da positividade por mais de 18 meses define a infecção pelo HIV.

A soro-reversão/soronegativação requer 2 sorologias negativas na criança com mais de 12 meses de idade. No seguimento, no primeiro ano, a sorologia deve ser repetida a cada três meses, e depois, aos 24 meses, mesmo quando já houver 2 resultados negativos prévios.

Hoje, já se dispõe de métodos mais específicos e que podem definir o quadro mais precocemente; entretanto não são disponíveis em todos os centros de atendimento.

A antigenemia p24 apesar de apresentar elevada especificidade, possui baixa sensibilidade, e, portanto, o exame negativo não afasta a possibilidade da infecção pelo HIV.

O cultivo viral, considerado como "padrão-ouro" para o diagnóstico, requer laboratório muito especializado, demorado e caro, sendo disponível apenas em poucos centros.

As técnicas de biologia molecular têm trazido maiores facilidades para o diagnóstico precoce da infecção em crianças. A técnica da PCR (reação de cadeia de polimerase) tem possibilitado o diagnóstico muito precocemente, com sensibilidade e especificidade semelhantes às da cultura.

Se o PCR-DNA ou o PCR-RNA forem negativos ao nascimento e com um a dois meses de idade, repetir aos quatro meses. Se persistir negativo aos quatro meses pode-se estimar que o risco da criança não estar infectada é superior a 95%. Porém, a exclusão definitiva da infecção pelo HIV só poderá ser feita se, além dos testes de PCR ou culturas negativas, houver também soronegativação (ELISA e Western Blot ou Imunofluorescência) na criança com mais de 12 meses de idade, como já orientado acima.

Na criança com PCR positivo ao nascimento e com um ou dois meses de idade, repetir o exame mais uma vez. A persistência da positividade confirma o diagnóstico de infecção pelo HIV. Nestes casos, obviamente, a sorologia permanecerá positiva.

O diagnóstico preciso possibilitará manejo adequado das crianças com infecção pelo HIV, resultando em melhoria do tempo e da qualidade da sobrevida pela redução da morbidade relacionada à doença através da indicação de terapêutica anti-retroviral, intervenções profiláticas etc.

CLASSIFICAÇÃO

A atual classificação de crianças contaminadas pelo HIV é a adotada pelo CDC de Atlanta, EUA desde 1994.

O estado imunológico é definido através da contagem dos linfócitos CD4 (Tabela 45.1).

A apresentação clínica destas crianças depende da oportunidade de expressão das diversas complicações, infecciosas ou não e a sua análise permite uma classificação em 4 categorias:

Tabela 45.1
Categorias Imunológicas Baseadas em Contagem Absoluta ou Percentual de Linfócitos CD4+

	Idade		
Categoria Imunológica	*<12 Meses*	*1-5 Anos*	*6-12 Anos*
1) ausência de imunodepressão	≥1.500(25%)	≥1.000(25%)	≥ 500(25%)
2) imunodepressão moderada	750-1.499(15-24%)	500-999(15-24%)	200-499(15-24%)
3) imunodepressão grave	<750 (15%)	<500 (<15%)	<200 (<15%)

- **Categoria N:** Não sintomáticas ou apenas 1 das condições da categoria A.
- **Categoria A:** Sintomas leves, com presença de 2 ou mais das seguintes condições: linfonodomegalia, hepatomegalia, esplenomegalia, dermatite, parotidite crônica e, infecções persistentes ou recorrentes de vias aéreas superiores.
- **Categoria B:** sintomatologia moderada, com a presença de: alterações hematológicas, com destaque para plaquetopenia; infecção bacteriana invasiva; candidíase oral persistente, cardiomiopatia, diarréia crônica, hepatite, citomegalovirose (início< 1 mês), estomatite por herpesvirus (> 2 episódios/1 ano); herpes zoster (2 episódios ou mais do que 1 dermátomo), pneumonia intersticial linfocítica, febre persistente; varicela disseminada ou complicada.
- **Categoria C:** sintomas graves, como: infecções bacterianas graves, múltiplas ou recorrentes; candidíase esofágica ou pulmonar; criptosporidiose ou isosporíase com diarréia > 1 mês, encefalopatia pelo HIV, *Wasting Syndrome*, infecções oportunistas: neurocriptococose, neurotoxoplasmose, citomegalovirose disseminada, micobacterioses, pneumonia por *P. carinii*; tumores sendo que na criança os mais freqüentes são os linfomas etc.

A presença de um destes quadros obriga o médico a investigar detalhadamente a epidemiologia e indicar exames comprobatórios de infecção pelo HIV. A etiologia dos processos infecciosos que acometem as crianças infectadas pelo HIV, obviamente, dependem da região em que vivem e os dados que se encontram na literatura servem apenas para orientar a conduta sendo que os serviços precisam ter a sua própria estatística.

QUADRO CLÍNICO

As manifestações clínicas da infecção pelo HIV em crianças reflete predominantemente as conseqüências da imunodepressão e consistem em infecções não específicas, mas com freqüência e gravidade inesperadas. As primeiras manifestações consistem em falha de crescimento, adenomegalia, monilíase oral recorrente ou persistente, diarréias freqüentes e prolongadas, febres não específicas.

A idade do início da sintomatologia em 300 casos cumulativos, de crianças atendidas pela Unidade de Infectologia do Instituto da Criança — HCFMUSP esteve assim distribuída: 28% em menores de 1 ano; 50%, entre 1 e 4 anos de idade e 23% em idade superior a 4 anos. Cerca de 3,5% das crianças apresentavam-se assintomáticas, com mediana de idade de 6 anos.

O desvio na curva de acompanhamento ponderoestatural é um dos primeiros sinais detectados. Hamamoto e col. mostraram que o fato se deve a um aumento do metabolismo basal que as crianças infectadas pelo vírus apresentam, mesmo na ausência de infecções secundárias.

Os principais sinais e sintomas ao diagnóstico desta clientela foram: perda de peso ou desnutrição (40%), hepatomegalia (39%), pneumonias de repetição (33%), monilíase oral recorrente (30%), diarréia (26%), esplenomegalia (25%), febre intermitente (23%), parotidite crônica (8%) e plaquetopenia (5%).

As principais causas que determinaram a hospitalização de crianças com Aids atendidas em nosso serviço no período entre março de 1994 e março de 1995 foram pneumonia (24/76), diarréia crônica (11/76), otite média crônica supurada (8/76), monilíase oral resistente à tratamento (6/76), insuficiência cardíaca congestiva (6/76), infecções oportunistas (6/76).

As afecções mais comumente encontradas nas crianças com infecção pelo HIV serão comentadas a seguir:

FEBRE

Os quadros febris nas crianças com HIV são muito freqüentes e os principais focos são bacteriemia (31%); trato respiratório (29%); trato geniturinário (18%); pele e subcutâneo (14%) e outros (8%). Quando a aquisição for na comunidade os germes envolvidos são os correspondentes ao grupo etário, incluindo a sensibilidade aos antibióticos. Deve-se lembrar que, como qualquer outra criança, as portadoras do HIV são igualmente suscetíveis às viroses, principalmente as respiratórias, as quais são a principal causa de episódios febris agudos.

A abordagem deve começar com uma anamnese e exame físico detalhados, com ênfase na epidemiologia, medicações que toma, e as doenças oportunistas que já teve.

Quando a história clínica e o exame físico não firmarem o diagnóstico, alguns exames devem ser solicitados para uma investigação inicial:

1) hemograma completo, com contagem de linfócitos atípicos, número de plaquetas;
2) exames de fase aguda do soro, como velocidade de hemossedimentação, proteína C reativa;
3) hemocultura para bactérias, micobactérias e fungos (3 amostras);
4) urina I e urocultura;
5) coprocultura;
6) RX de tórax e de seios de face;
7) se houver indicação clínica: punção lombar, com pesquisa de fungo (tinta de China) de bacilos álcool-ácido resistentes, além da quimiocitologia e bacteriologia convencional.

AFECÇÕES DO TRATO RESPIRATÓRIO

O sistema respiratório é um dos órgãos mais atingidos em crianças com HIV. Nos quadros agudos, as causas mais freqüentes são as viroses. Dentre as bacterianas, deve-se considerar os mais prováveis de acordo com a idade, desde que a aquisição seja de comunidade, como as causadas pelo pneumococo e por hemófilo. Para as crianças que estão hospitalizadas ou tiveram alta recente, germes nosocomiais como a *Klebsiella sp,* o *Enterobacter* e outros devem ser considerados.

As doenças pulmonares ocorrem aproximadamente em 70% das crianças infectadas pelo HIV e a sua etiologia depende da idade, do estado de comprometimento imunológico e da maneira de aquisição.

Os exames a serem solicitados, além do radiológico, póstero-anterior e perfis, freqüentemente inclui também a tomografia, principalmente para a análise do mediastino e do ultrasom, para efusões pleurais.

Na Tabela 45.2, um roteiro para abordagem das principais pneumopatias em crianças com HIV.

Deve-se evitar realizar aspirado de secreção traqueal ou brônquica para pesquisa etiológica, pois os resultados são difíceis de interpretação, refletindo em geral, flora de colonização da orofaringe. A exceção é para *P. carinii,* quando o seu encontro, associado ao quadro clínico, é altamente sugestivo de diagnóstico.

AFECÇÕES GASTROINTESTINAIS

O trato gastrointestinal é um outro órgão que apresenta disfunções com muita freqüência nestas crianças, e todo o trajeto pode ser afetado, desde a cavidade oral, até o intestino grosso.

Tabela 45.2 Roteiro para Abordagem das Principais Pneumopatias em Crianças com HIV				
Agentes	*Clinica*	*Aspecto Radiológico*	*Diagnóstico*	*Conduta*
Bactérias Pneumococo Hemófilo Estafilococo	Início abrupto, febre alta, tosse, toxemia, dor torácica	Condensação lobar ou broncopneumonia com ou sem derrame	Hemoculturas, culturas de liquido pleural	Penicilina ou amoxicilina, cloranfenicol, cefalosporinas de terceira geração
P. carinii	Taquidispnéia, tosse, febre	Infiltrado intersticial difuso	Identificação do agente em LBA, escarro; hipoxemia, hipocapnia, DHL elevada	SMX-TMP, na dose de 100mg/kg/dia de sulfa em 4 doses; pentamidina 4mg/kg/dia, EV em 1 aplicação
Tuberculose	Início insidioso, febre baixa, tosse, expectoração, ausência de resposta ao tratamento de pneumopatia com antibióticos	Variável, desde infiltrado perihilar, até presença de caverna; adenopatia perihilar	Pesquisa de BAAR em escarro ou lavado gástrico (três amostras). Culturas para BK. PCR para TBC	Esquema tríplice: isoniazida 10mg/kg/dia + pirazinamida 35mg/kg/dia + rifampicina 10mg/kg/dia.
Pneumonia Intersticial Linfócitica (PIL/LIP)	Pneumopatia crônica, intersticial, com períodos de agudização. Presença de parotidite crônica, baqueteamento de dedos	Infiltrados nodulares difusos, bilaterais. Presença de envolvimento alveolar nas agudizações	Biópsia pulmonar. Em geral o diagnóstico é clínico	Corticoterapia em casos selecionados. Para os casos de agudização, em geral, de causa bacteriana, usar antibióticos. Na presença de bronquiectasia, cobrir pseudomonas.
Virais	Início insidioso ou abrupto, tosse seca, com taquidispnéia	Infiltrado intersticial difuso	Identificação do vírus em LBA ou biópsia, reações sorológicas, pesquisa de antigenemia	Poucas alternativas terapêuticas. Ganciclovir para os casos de CMV.
Fúngicas Criptococo Histoplasma Cândida Aspergilo	Início insidioso, com tosse, expectoração, febre	Infiltrados difusos ou nodulares; evolução arrastada	LBA com cultura para fungo, sorologia quando disponível; biópsia pulmonar	Anfotericina B, itraconazol, fluconazol.

LBA = lavado broncoalveolar. BAAR = bacilos álcool-ácido resistentes. tbc = tuberculose. CMV = citomegalovírus.

Lesões de Cavidade Oral

Candidíase

É a afecção mais freqüente nas crianças com infecção pelo HIV, sendo inclusive critério diagnóstico. Em geral as lesões são extensas, recorrentes, e o tratamento inicial se faz com nistatina, mas muitas vezes se faz necessário o uso de antifúngicos sistêmicos como o cetoconazol, anfotericina B ou o fluconazol;

Leucoplasia Pilosa

São placas brancas que acometem a região lateral da língua, podendo incluir a faringe. O diagnóstico é clínico e pela biópsia e o tratamento, apenas sintomático.

Citomegalovirose

Promovem o aparecimento de úlceras orais que demoram a cicatrizar. O diagnóstico é pela biópsia e o tratamento, nos casos mais graves, com o ganciclovir.

Herpes Simples

Apresentam-se como vesículas agrupadas, dolorosas, que ocupam lábios, gengivas e palato. As lesões da mucosa se rompem formando aftas, levando ao quadro de gengivoestomatite. O diagnóstico pode ser feito com o esfregaço das lesões, que à microscopia eletrônica se revelam como vírus do grupo herpes, e a confirmação é feita pela cultura. O tratamento, quando indicado se faz com aciclovir.

Lesões do Esôfago

Candidíase

O paciente apresenta odinofagia, disfagia. Freqüentemente está associada a candidíase oral. O diagnóstico se faz com a endoscopia e o tratamento, com cetoconazol, anfotericina B ou fluconazol.

Citomegalovirose

Provoca também disfagia e odinofagia e costuma evoluir com febre. À endoscopia, notam-se lesões sugestivas e a confirmação é feita pela biópsia. A terapêutica se faz com o ganciclovir.

Herpes Simples

Também causa disfagia e odinofagia mas não costuma se acompanhar de febre. Em geral é extensão das lesões da boca. O diagnóstico é feito pela biópsia e o tratamento, com aciclovir.

Gastroenterocolite

Os agentes são em geral os mesmos para a faixa etária, como rotavírus, salmonela, shiguela, *E.coli*, campilobacter, yersínia. Outros agentes podem também causar quadros agudos e/ou crônicos, como o criptosporídio, a isospora, a microspora, a giardia, os adenovírus intestinais, o citomegalovírus, o astrovírus, as micobactérias e os helmintos. O diagnóstico do agente causal é feito pelo exame de fezes, muitas vezes necessitando-se do auxílio de endoscopia.

O tratamento de algumas destas patologias está listado na Tabela 45.3.

COMPLICAÇÕES NEUROLÓGICAS

Na infância, o comprometimento neurológico é freqüente e precoce, sendo mais importante a encefalopatia progressiva, causada pelo próprio vírus e que se caracteriza por déficit neu-

Tabela 45.3
Tratamento das Afecções Intestinais da Criança com Infecção pelo HIV

Patógeno	*Droga*	*Posologia*	*Duração*
Bactérias			
Aeromonas	SMX-TMP	40mg/kg/dia, VO, 12/12h	10 a 14 dias
Campylobacter	Eritromicina	30 a 50 mg/kg/dia, VO, 6/6h	10 a 14 dias
Salmonela	Ceftriaxona	100mg/kg/dia, EV ou IM, 12/12h	3 semanas
E. coli	ou Cefotaxima ou Amicacina	150mg/kg/dia, EV, 8/8/h 15mg/kg/dia, EV, 8/8h ou IM, 12/12h	
Yersinia	Idem acima	Idem	Idem
Shigella	Ceftriaxona ou Cefotaxima	100mg/kg/dia, EV ou IM, 12/12h 150mg/kg/dia, EV, 8/8/h	7dias, caso haja envolvimento sistêmico tratar 21 dias
MAC	Azitromicina ou Claritromicina + Etambutol Isoniazida Amicacina Ciprofloxacina	10 a 15mg/kg/dia, VO, 1 vez ao dia ou 15mg/kg/dia, VO, 12/12h 20mg/kg/dia, VO, 1 vez ao dia 10mg/kg/dia. VO, 1 vez ao dia 15mg/kg/dia, IM, 12/12h ou EV, 8/8h 30mg/kg/dia, VO, 12/12h	Tempo indeterminado, em média 3 a 6 meses Atenção: o esquema deve incluir um macrolídeo + etambutol e, se necessário, mais 2 a 3 das drogas citadas
Protozoários			
Cryptosporidium	Espiramicina	100mg/kg/dia, VO, 12/12H	28 dias
Isospora	SMX-TMP	40mg/kg/dia, VO, 6/6h a seguir: 20mg/kg/dia, VO,12/12h	10 dias + 3 semanas
Microsporidium	Tiabendazol	25mg/kg/dia, VO, 12/12h	2 semanas
Strongyloides	Tiabendazol	25mg/kg/dia, VO, 12/12h	5 dias a 7 dias
Giardia	Metronidazol ou Furazolidona	45mg/kg/dia, VO, 8/8h 6mg/kg/dia, VO, 6/6h	5 dias 7 a 10 dias

rológico progressivo. Na tomografia computadorizada e na ressonância magnética observam-se sinais de atrofia cortical, com alargamento de sulcos, hidrocefalia não hipertensiva e calcificação de núcleos de base.

As meningites, tanto as bacterianas como as virais, têm etiologia e evolução semelhantes às de crianças normais.

Outras afecções neurológicas, como a neurotoxoplasmose e a neurocriptococose têm sido vistas com maior freqüência também nas crianças, mercê da maior sobrevida obtida nestas crianças. A neurotuberculose é um evento importante nas crianças com Aids e sempre deve ser lembrada, encaminhando-se o liquor para a pesquisa de BAAR. Linfoma primário do SNC é outra entidade que não pode ser esquecida.

Na presença de cefaléia intensa, convulsões ou de sinais focais, deve-se sempre indicar exame de líquido cefalorraquidiano, mas com cuidado, pelo risco de hipertensão intracraniana. Sempre que possível, deve ser realizada uma tomografia antes, ou, pelo menos um exame de fundo de olho.

O exame de imagem do SNC (com contraste) pode evidenciar:

1) sinais próprios de encefalopatia progressiva. O LCR e o EEG costumam ser normais.

2) lesão sugestiva de linfoma — lesão solitária ou múltipla com realce, edema perilesional e efeito massa — resposta rápida ao uso de corticóide.

3) lesão sugestiva de toxoplasmose — várias lesões, com captação de contraste em forma de anel, presença de edema perilesional, às vezes efeito massa.

4) sem lesão aparente ou com sinais de hipertensão, acompanhada de febre, cefaléia, distúrbios de conduta, convulsões sem sinais de localização, coma: pesquisar meningite bacteriana, neurocriptococose ou neurotuberculose. No primeiro caso, o liquor é francamente purulenta; no segundo a citologia é pouco alterada, proteinorraquia normal ou pouco elevada, glicose pouco reduzida, pesquisa de tinta de China positiva em 60% a 80% dos casos, sendo 100% a pesquisa de antígeno, e a cultura em 95% a 100%. No último caso, a citologia estará aumentada, a proteinorraquia idem, a glicose baixa, ADA aumentada, baciloscopia em geral negativa, podendo o PCR estar positiva.

Afecções Cardiovasculares

O sistema cardiovascular em paciente com HIV pode ocorrer em qualquer momento da sua evolução e o diagnóstico é dificultado pela multiplicidade de órgãos envolvidos.

O comprometimento cardíaco deve ser suspeitado quando:

1. Existem sintomas respiratórios que não são explicáveis pelo exame pulmonar e que perdurem por mais de sete dias;
2. sinais e sintomas sugestivos de ICC;
3. história pregressa de cardiomiopatia ou de arritmias
4. presença ou história de episódios de cianose, síncope ou de disfunção autonômica.

Várias são as causas de agressão ao coração, como o próprio HIV, o citomegalovírus, a toxoplasmose, a agressão devido ao uso intensivo de drogas, algumas delas cardiotóxicas como a anfotericina B, a desnutrição, a anemia, as pneumopatias de repetição, alterações hidroeletrolíticas, inserção de cateteres intravasculares etc.

As principais cardiopatias que acometem as crianças com Aids são:

1. Disfunção do ventrículo esquerdo;
2. depressão da contratilidade (miocardiopatia dilatada);
3. processos inflamatórios do miocárdio (miocardite);
4. ICC (insuficiência cardíaca congestiva);
5. arritmias;
6. efusões pericárdicas;
7. endocardite;
8. hipertensão pulmonar (*cor pulmonale*)
9. distrofia miocárdica por desnutrição.

Tratamento

Para o manejo do tratamento das crianças com infecção pelo HIV é necessário o conhecimento de alguns aspectos da história natural da infecção pelo HIV na criança e da interpretação dos parâmetros virológicos.

As coortes de seguimento clínico e da avaliação imune das crianças infectadas, antes que houvesse a disponibilidade de tratamento mais potente, possibilitaram descrever diferentes grupos de progressão da doença.

Progressão Rápida

Cerca de 20% das crianças evoluíam para condições definidoras de Aids ou Categoria C, e apresentavam queda rápida da contagem de linfócitos CD4+ até dois anos de idade.

Progressão Intermediária

A maioria dos casos (60%) que tendiam a evoluir com queda de CD4 gradual e o estabelecimento da imunodepressão grave ao completar sete a oito anos de idade.

Progressão Lenta/Sobreviventes a Longo Prazo

Cerca de 20% das crianças que permanecem sadias, sem sintomas ou com sintomatologia leve, contagem de CD4 normal ou discretamente diminuída aos oito anos ou mais de idade.

O tempo médio de sobrevida em grandes séries de crianças infectadas por transmissão vertical é de oito a nove anos.

A despeito dos avanços recentes na compreensão da cinética da replicação viral do HIV-1, e mesmo com o advento de novas metodologias de biologia molecular que permitem quantificar a intensidade da replicação, não é possível distinguir as crianças com progressão rápida daquelas com progressão mais lenta tomando como base os níveis plasmáticos de HIV-1 RNA no primeiro mês de vida.

A dinâmica do HIV na criança é muito diferente da do adulto. A criança apresenta a viremia primária nos primeiros meses de vida, possui sistema imune relativamente imaturo podendo, deste modo, exibir cargas virais altíssimas, ou seja, maiores do que 10^6 cópias/ml e, as taxas de declínio são muito mais lentas do que as de adulto, sendo difícil definir limites precisos para progressão da doença. Apesar de parecer lógico inferir que quanto maior a carga viral, maior o risco de progressão, existe considerável superposição de valores entre os que progridem e os não progressores. A análise dos dados disponíveis até o momento revela que a definição de prognóstico não deve ser pautada somente na carga viral, mas também na contagem de células CD4+ e na evolução clínica de cada paciente, especialmente, nas crianças menores de 30 meses de idade. Nas crianças maiores (idade superior a 30 meses) os dados de progressão parecem se aproximar aos dos adultos infectados em que o risco de progressão aumenta substancialmente com níveis de carga viral superiores a 10.000-20.000 cópias/ml.

Estudos de Mofenson e col. mostram que crianças menores de 1 ano de idade com cargas virais superiores a 299.000 cópias/ml apresentaram maior risco de progressão para doença e morte e, de modo geral quando a carga viral é superior a 100.000 cópias/ml, mas especialmente quando a contagem porcentual de células CD4+ apresentar nível <15% havia maior risco de progressão. Palumbo e col. avaliaram a carga viral inicial e progressão sendo que, nas crianças menores de 30 meses de idade a evolução para progressão foi de 11% no menor percentil de carga viral (0 a 150.000 cópias/ml) e de 52% no percentil maior (> 1.700.000 cópias/ml). Nas crianças maiores de 30 meses de idade, com cargas virais de até 15.000 cópias/ml, nenhuma progrediu e a taxa de progressão foi de 34% para aquelas com carga viral superior a 15.000 cópias/ml.

Além disto, têm sido observadas variações dos níveis de carga viral, em uma mesma pessoa, de até três vezes (0,5 log_{10}) para mais ou para menos, no curso de um dia ou em dias diferentes em pacientes adultos clinicamente estáveis. Esta variação biológica pode ser maior, sobretudo, em crianças pequenas. Na criança com infecção pelo HIV adquirida por transmissão vertical, a carga viral declina lentamente ao longo do tempo; mesmo sem terapêutica, este declínio é mais rápido durante os primeiros 12 a 24 meses depois do nascimento, com declínio médio de 0,6 log_{10} por ano e, mais lento até quatro a cinco anos de idade, em média 0,31 log_{10} por ano. Esta variabilidade deve ser considerada na interpretação da carga viral. Deste modo, somente alterações maiores de 5 vezes (0,7 log_{10}) em crianças menores de dois anos e de pelo menos 3 vezes (0,5 log_{10}) nas crianças maiores de dois anos de idade, depois de testes repetidos refletirão alterações com relevância clínica e biológica. Para reduzir o impacto desta variabilidade o CDC recomenda que para o manejo clínico dos pacientes deve-se realizar duas amostras no início do acompanhamento e a média destes dois valores deve ser utilizada para comparações futuras.

O tratamento de crianças com infecção pelo HIV pode ser subdividido em dois tópicos: terapêutica anti-retroviral e intervenções profiláticas.

Tratamento Anti-retroviral

O início da terapêutica anti-retroviral deverá ser baseado na classificação de Aids pediátrica (CDC, 1994), esquematizada na Tabela 45.4 estando sempre indicada a terapia com pelo menos duas drogas. Esta orientação é a recomendada pelo Consenso de Terapia Anti-retroviral em Crianças do Ministério da Saúde, abril de 1999.

Tabela 45.4
Indicações para Início de Terapia Anti-retroviral em Crianças HIV-Infectadas, de Acordo com a Classificação CDC/94

Alteração Imunológica	*N*	*A*	*B*	*C*
Ausente (1)	N1	A1	B1	C1
Moderada (2)	N2	A2	B2	C2
Grave (3)	N3	A3	B3	C3

Legenda: Não tratar, observar (N1, A1, N2); Considerar tratamento (B1, A2); Tratar (C1, B2, C2, N3, A3, B3, C3)

Recomenda-se para as categorias N1, N2 e A1 acompanhamento clínico e laboratorial (incluindo subpopulação de linfáticos CD4/CD8) regulares, a cada dois a três meses, sem tratamento específico. Para as categorias A2 e B1, a introdução da terapia estará na dependência da evolução clínica e imunológica da cada paciente. As crianças restantes que já apresentam alteração imunológica e sintomatologia clínica moderada ou grave são elegíveis para imediato início da terapêutica.

Como a deterioração imunológica está relacionada com a progressão da doença, a avaliação do estado imune deverá ser periódica e criteriosa, analisando-se os níveis dos linfócitos CD4+ e a carga viral. A contagem dos números absolutos dos linfócitos CD4 varia muito nas diferentes faixas etárias, recomendando-se, portanto, a análise das variações percentuais. Mesmo a variação dever ser interpretada cuidadosamente, pois vários fatores podem alterá-la, como a presença outras infecções intercorrentes, vacinação etc. Recomenda-se sempre que haja repetição do exame no intervalo de uma semana.

Esquemas Terapêuticos Recomendados

Na Tabela 45.5 está o esquema inicial para os pacientes que ainda não iniciaram o tratamento.

Tabela 45.5 Esquema Terapêutico Recomendado
Paciente Virgem de Tratamento
A) Pacientes classificados nas categorias clínicas A e B e imunológicas 1 e 2: 2 ITRN primeira escolha: AZT + ddI ou AZT + 3TC Alternativa: d4T + ddI ou d4T + 3TC
B) Pacientes classificados nas categorias clínicas C e/ou imunológica 3: 2 ITRN + 1 IP os 2 ITRN: primeira escolha: AZT + ddI alternativa: AZT + 3TC, d4T + ddI ou d4T + 3TC o IP: Nelfinavir ou ritonavir. Esquema alternativo para a tríplice: 2 ITRN + 1 ITRNN

ITRN = inibidor de transcriptase reversa análogo de nucleosídeo; ITRNN = inibidor de transcriptase reversa não análogo de nucleosídeo; IP = inibidor de protease. Algumas associações não são aceitáveis, como: AZT + d4T 3TC + inibidor de protease em dupla terapêutica. Associações de dois inibidores de protease.

Quando ocorrerem intolerância, reações colaterais de relevância ou falha terapêutica, o esquema deverá ser modificado.

Os sintomas mais freqüentes de intolerância são: náuseas, vômitos, dor abdominal e cefaléia, que geralmente são leves, e podem desaparecer após as primeiras semanas de uso. Assim, não suspender a droga ou modificar o esquema de forma intempestiva frente a queixas iniciais.

A falha terapêutica é considerada quando, após uma análise de 12 semanas de terapêutica, o paciente apresentar:

1) deterioração clínica;
2) atraso no desenvolvimento neuropsicomotor;
3) atraso no desenvolvimento pôndero-estatural;
4) redução de > 20% dos níveis de CD4, demonstrada em duas amostras sucessivas; e
5) manutenção ou elevação dos níveis de carga viral do HIV.

A mensuração da carga viral, se disponível, deve ser realizada antes e 12 semanas após o início da terapia anti-retroviral, utilizando-se a mesma técnica e o mesmo laboratório. Não deve ser feita no intervalo de, pelo menos, 4 semanas após um episódio de infecção ou vacinação, pois nestas circunstâncias a carga pode estar aumentada.

Na presença da falha ou do aparecimento de intolerância ou toxicidade, pode-se fazer as modificações relacionadas na Tabela 45.6:

Adolescentes maiores de 12 anos seguem as normas definidas para os adultos.

Na Tabela 45.7 estão as principais drogas anti-retrovirais nas crianças:

Recomendações Profiláticas

As crianças portadoras da Aids são vítimas de muitas infecções oportunistas que motivam interrupções no tratamento (gastroenterocolites agudas), obrigam a acrescentar outras drogas

Tabela 45.6 Proposta para Mudança de Tratamento		
Tratamento Prévio	*Situação (Toxicidade/Intolerância ao)*	*Mudança Proposta*
1 — AZT +ddI ou AZT + 3TC	1 — AZT 2 — ddI	1 — substituir AZT por d4T 2 — substituir ddI por 3TC
1 — AZT + ddI 2 — AZT + 3TC 3 — 3TC + d4T	Falha terapêutica	1 — AZT + 3 TC 2 — d4T + 3TC + IP 3 — acrescentar IP

IP = inibidor de protease

Tabela 45.7 Formulário de Medicação Anti-retroviral em Crianças				
Nome Genérico (comercial)	*Dosagem*	*Apresentação*	*Efeitos Adversos*	*Farmacologia*
Zidovudina (AZT, Retrovir)	Crianças: 90-180mg/m2 8/8h (d. mx:600mg/dia) Neonato: 2mg/kg 6/6h	Xarope: 10mg/ml Caps.: 100mg Ampola: 10mg/ml	Frequentes: anemia, intolerância GI, neutropenia Infreqüentes: miopatia, miocardiopatia, hepatite, acidose lática, insuficiência hepática fulminante	Absorção: 90% Metabolização: hepática Excreção: urinária SNC: boa penetração Interações: mielotoxicidade potencializada por ganciclovir.
Didanosina (ddI, Videx)	90-120mg/m², 12/12h, máx 200mg 12/12h. Dose usual (SC): 1,1 a 1,4m²:100mg 12/12hs O,8 a 1,0m²: 75mg 12/12hs O,5 a 0,7m²: 50mg 12/12hs < 0,5m²: 25mg 12/12h	Comprimidos: 25 e 100mg; pó p/suspensão: 10mg/ml	Fqte: pancreatite (3%); neuropatia periférica; diarréia Raros: toxicidade hepática; despigmentação retiniana	Absorção: 30-40%, inibida pela refeição (tomar 1h antes ou 2h após) Excreção: 20-50% urina. ↓ absorção de drogas que necessitam de acidez gástrica: cetoconazol, itraconazol, dapsona
Lamivudina (3TC, Epivir)	4 mg/kg/12/12h d.máx: 150mg 12/12h	Solução: 10mg/ml Comprimidos: 150mg	Fqtes: pancreatite, neuropatia periférica. Raras: potencialização da anemia pelo AZT	Absorção: 65% Excreção: renal Interação: maior risco de pancreatite com ddC, d4T, INH, fenitoína; menor risco de neuropatia com ddC, d4T, ddI
Estavudina (d4T, Zeritavir)	1 mg/kg 12/12hs d.máx: 40mg 12/12h	Solução: 1mg/ml Cápsulas: 20, 40mg	Fqte: neuropatia periférica Incomum: toxicidade hepática	Absorção: 75% Excreção: renal maior risco de neuropatia: ddC, 3TC, ddI. Não usar em associação com o AZT

Continua na próxima página.

Continuação

Ritonavir (Norvir)	350mg/m2 12/12h d.mx: 600mg 12/12h. Iniciar com 200mg e > 50mg/m2 de 3/3dias	Solução: 80mg/ml Cápsulas: 100mg	Fqtes: gosto ruim, diarréia, intolerância GI, parestesias perioral e periférica, aumento das transaminases. Incomuns: reações alérgicas e sangramentos em hemofílicos	Absorção: maior com alimentos Metabolismo: hepático
Nelfinavir (Viracept)	20-30mg/kg 8/8h d.mx: 750mg 8/8h	pó p/suspensão: 200mg/5ml comprimidos: 250mg	Fqtes: diarréia, náuseas, vômitos e astenia. Incomuns: aumento de transaminases e de CPK, cefaléia, dor abdominal e exantema	Absorção: maior com alimentos Metabolismo: hepático menor inibição do citocromo p450 em comparação ao ritonavir

fqte = freqüente, d.mx = dose máxima; GI = gastrointestinal

às muitas que já toma (antibióticos, por exemplo), obrigam-nas a internações, com risco de aquisição de infecção nososcomial e que, freqüentemente, são a causa de óbito. Muitas destas situações podem ser evitadas com medidas profiláticas e imunização adequada.

Profilaxia Primária para Infecções Oportunistas

Pneumonia por *P. carinii*

A pneumonia por *P. carinii* é a mais freqüente infecção oportunista em crianças com Aids, sendo a faixa etária de maior risco aquela compreendida entre os três e seis meses de idade. A doença pode se manifestar de uma maneira rápida e levando ao óbito em insuficiência respiratória aguda, justificando uma profilaxia primária. Como em crianças menores de 12 meses não costumam guardar relação com o nível de CD4 e a pneumocistose, a recomendação atual é de que todas as crianças, a partir de seis meses de idade recebam profilaxia até completar um ano, exceto se a infecção pelo HIV possa ser afastada pelos seguintes critérios: a) dois ou mais testes negativos (cultura ou PCR), ambos feitos depois de 1 mês de idade, sendo que um deles realizado depois de 4 meses de idade; ou b) duas sorologias (anticorpos anti-HIV) negativas depois de 6 meses de idade, em criança sem qualquer evidência clínica de doença causada pelo HIV.

Na Tabela 45.8, as recomendações do CDC, 1995.

A droga de escolha é a associação sulfametoxazol-trimetoprim, na dose de 150mg/$m^{2/}$dia de trimetoprim ou de 750mg/$m^{2/}$dia de sulfametoxazol, em dose única diária ou em 2 doses, por 3 dias consecutivos a cada semana. Outro esquema é oferecer todos os dias ou em dias alternados. Drogas alternativas são a dapsona e a pentamidina parenteral ou inalatória.

Infecções Bacterianas de Repetição

Outro problema que aflige as crianças com Aids é a ocorrência de infecções bacterianas de repetição devida às alterações de imunidade humoral, mesmo com níveis altos de gamaglobulina no sangue. Nestas circunstâncias estará indicada o uso de gamaglobulina endovenosa na dose de 400mg/kg a cada 28 dias.

Tabela 45.8 Recomendações para Profilaxia Primária de *P. carinii*. MMWR, 1995	
Idade	*Recomendação*
Nascimento até 4 a 6 semanas	Não indicar profilaxia
4 a 6 semanas a 4 meses	Profilaxia
4 a 12 meses infectada pelo HIV ou infecção indeterminada infecção excluída (não infectada)	 Profilaxia Não indicar/suspender
1 a 5 anos	profilaxia se CD4 < 500 ou < 15%
6 a 12 anos	profilaxia se CD4 < 200 ou < 15%

Sarampo

No paciente suscetível, aplicar imunoglobulina comum (*standard*) a 16%, 0,5ml/kg, IM até 6 dias após o contato.

M. tuberculosis

Contato intradomiciliar com doença ativa — isoniazida 10mg/kg/dia, por 9 meses.

Varicela

Em pacientes suscetíveis — VZIG 1,25ml/10kg IM até 96 horas após o contato. Após este período pode se tentar o uso de aciclovir, na dose de 40mg/kg/dia, mas ainda não se tem experiência suficiente para analisar o resultado.

Toxoplasmose

Sorologia (IgG) positiva para *T. gondii* e CD4 <100: sulfadiazina 75mg/kg/dia VO 2 vezes ao dia mais pirimetamina 1mg/kg/dia, junto com ácido folínico 5 a 10mg/dia, 3 vezes por semana ou dapsona 2mg/kg/dia mais pirimetamina mais ácido folínico, 3 vezes por semana.

Complexo MAI — *Mycobacterium avium intracellulare*

Indicada em menores de 12 meses com CD4 <750; de 1 a 2 anos com CD4 < 500; de 2 a 6 anos, CD4 <75 e acima de 6 anos CD4 < 50, o uso de claritromicina 15mg/kg/dia 2 vezes ao dia ou azitromicina, 20mg/kg/dia uma vez por semana.

Profilaxia Secundária Contra Recidiva de Infecções Oportunistas para Crianças com AIDS

Em muitas situações, após uma infecção, as crianças com infecção por HIV necessitam receber medicação profilática, pois a recidiva da doença pode ser extremamente nociva para elas, como por exemplo, na coriorretinite por CMV, a recidiva pode levar à cegueira. As situações em que a profilaxia secundária se justifica são:

1) Pneumonia por *P. carinii* — após uma infecção prévia, usar SMX-TMP ou a pentamidina, nas doses já descritas, por tempo indeterminado
2) Encefalite por *T. gondii* — após tratamento de um processo prévio, manter com sulfadiazina 75mg/kg/dia, 12/12h, mais pirimetamina 1mg/kg/dia e ácido folínico 5 a 10mg/dia, 3 vezes por semana, ou clindamicina 20-30mg/kg/dia, em 4 doses mais pirimetamina com ácido folínico
3) Infecção por complexo MAI (*Mycobacterium avium intracellulare*) — Claritromicina 15 mg/kg/dia em duas tomadas mais etambutol, 25mg/kg/dia;
4) Doença prévia por *C. neoformans* — Fluconazol 5 mg/kg/dia; itraconazol 5mg/kg/dia 3 vezes por semana; anfotericina B 1mg/kg, IV, 3 vezes por semana;
5) Infecção prévia por *H. capsulatum* — Itraconazol 5mg/kg/dia a cada 24-48 horas; anfotericina B, 1mg/kg/EV, 3 vezes por semana;
6) Infecção prévia por CMV — ganciclovir 6mg/kg/dia IV, 5 vezes por semana ou 10mg/kg/dia, IV, 3 vezes por semana; foscarnet 80 a 120mg/kg/dia.

Outras situações devem ser consideradas individualmente.

Quanto às imunizações, as crianças portadoras do HIV devem receber todos os imunobiológicos, com exceção do BCG e sarampo, quando sintomáticas (vide Capítulo 41).

O esquema proposto neste momento encontra-se na Tabela 45.9.

Tabela 45.9
Calendário de Imunização Proposto para Crianças com Infecção pelo HIV

Idade	*Vacina*
Recém-nascido	BCG * + hepatite B
1 mês	Hepatite B
2 meses	DPT + HiB + Salk ou Sabin
4 meses	DPT + Hib+ Salk ou Sabin
6 meses	DPT + Hib + Sabin
7 meses	Hepatite B
9 meses	Sarampo*
12 meses	Hib
15 meses	Trivalente viral* (sarampo,rubéola, caxumba)
18 meses	DPT + Sabin
24 meses	Pneumocócica
4 a 6 anos	DPT + Sabin
>7 anos	DT
10 a 12 anos	trivalente viral

Notas:

A vacina contra a poliomielite com vírus inativado (Salk) é recomendada, preferencialmente, nas primeiras doses para evitar o risco de pólio vacinal. Segundo a Academia Americana de Pediatria, após duas doses de Salk pode-se aplicar a vacina preparada com o vírus atenuado (Sabin). As vacina contra sarampo, trivalente viral assim como, o BCG id não estão indicadas em crianças com sintomatologia clínica ou alteração imunológica.

BIBLIOGRAFIA

1. American Academy of Pediatrics, Report of the Committee on Infectious Diseases, 24th edition, pp. 18-19, 1997.
2. Mofenson L, Korelitz J, Meyer WA et al. The relationship between serum human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) RNA level, CD4 lymphocyte percent and long term mortality in HIV-1 infected children. J Infect Dis, 175:1029-1038, 1977.
3. Mofenson L M. Human Retroviruses. in Feigin & Cherry. Textbook of Pediatric Infectious Diseases, W.B. Saunders Company, 4th edition, 2169-2226, 1998.
4. Palumbo PE, Raskino C, Fiscus S et al. Predictive value of quantitative plasma HIV RNA and CD4 lymphocyte count in HIV-infected infants and children. JAMA; 279:756-761, 1998.
5. Guia de Tratamento Clínico da Infecção pelo HIV em Crianças. Consenso sobre Terapia Anti-retroviral para Crianças Infectadas pelo HIV-1999. Coordenação Nacional DST/Aids, Ministério da Saúde, Brasília, p. 24, 1999.
6. Della Negra M, Marques HHS, Queiroz W, Lian YC. Manejo Clínico da Aids Pediátrica. São Paulo, Editora Atheneu, p. 159, 1997.
7. Marques HHS. HIV na Criança. Atualidades em DST/Aids, Programa Estadual DST/Aids, Secretaria de Estado da Saúde, SP, p. 63, 1998.
8. Marques HHS, Kodaira MS. Agravos infecciosos na criança com infecção pelo virus da imunodeficiência humana (HIV). In: Okay Y, Odone-Filho V, Grisi SJFE. Emergências infecciosas em crianças com doenças de base. São Paulo, Sarvier, pp. 9-13, 1997.
9. World Health Organization/UNAids- Joint United Nations Programme on HIV-Aids. Bull Aids Epidemic Update: December 1999.
10. Premack BA, Schall TJ. Chemokine receptors: Gateways to inflammation and infection. Nat Med; 2:1174-1178, 1996.
11. Claphan PR, Weiss RA. Spoilt for choice of co receptors. Nature; 388:230-231, 1997.
12. Dunn DT, Brandt CD, Krivine A et al. The sensitivity of HIV-1 DNA polymerase chain reaction in the neonatal period and the relative contribuitions of intra-uterine and intra-partum transmission. Aids; 9:F7-F11, 1995.
13. Steketee RW, Abrams EJ, Thea DM et al. Early detection of perinatal human immunodeficiency virus (HIV0 type 1 infection using HIV RNA amplification and detection. J Infect Dis; 175:707-11, 1997.
14. McIntosh K, Pitt J, Brambilla D et al. Blood culture in the first 6 months of life for the diagnosis of vertically transmitted human immunodeficiency virus infection. J Infect Dis; 170: 996-1000, 1994.
15. Nesheim S, Lee F, Kalish ML et al. Diagnosis of perinatal human immunodeficiency virus infection by polymerase chain reaction and p24 antigen detection after immune complex dissociation in na urban community hospital. J Infect Dis; 175:1333-6, 1997.
16. Marques HHS, Kodaira MS. Abordagem das manifetações gastrintestinais em crianças com infecção pelo virus da imunodeficiência humana (HIV). In: Okay Y, Odone-Filho V, Grisi SJFE. Emergências infecciosas em crianças com doenças de base. São Paulo, Sarvier, pp. 14-17, 1997.

ANEXO I
Bulário nas Alergias e Imunodeficiências

Sergio Sztajnbok

ANTIEMÉTICOS

ANTI-HISTAMÍNICOS

• *Dimenidrato*

Posologia: *Crianças:* 1 a 5mg/kg/dia até 4 vezes ao dia
Adolescentes: 50mg/dose até 4 vezes ao dia
Dose Máxima: 75mg/dia até 6 anos;
150mg/dia de 6 a 12 anos;
300mg/dia acima de 12 anos.
Vias de Administração: VO, IM ou IV.

Nome Comercial	*Laboratório*	*Associação*	*Apresentações*
Dramin	Byk Química	—	Cp. 100mg
Dramin B_6	Byk Química	Vitamina B_6	Cp. 50mg Gotas 25mg/ml Ampolas 50mg/ml (uso IM)
Dramin B_6 DL	Byk Química	Vitamina B_6	Ampolas 30mg/10ml (uso IV)
Dramavit	Luper	—	Cp. 100mg
Dramavit B_6	Luper	Vitamina B_6	Cp. 100mg Gotas 25mg/ml
Ansialen B_6	Legrand	Vitamina B_6	Cp. 100mg Gotas 25mg/ml
Dramoxina	Uci-Farma	Cloridrato de piridoxina	Cps 50mg Solução 5mg/ml

FENOTIAZÍNICOS

• *Clorpromazina*

Posologia: 2mg/kg/dia até 4 doses
Vias de Administração: VO, IM ou IV.

Nome Comercial	Laboratório	Apresentações
Amplictil	Rhodia-Farma	Cp. 25 e 100mg Ampolas 25mg/5ml Gotas 1mg/gota
Clorpromazina	União Química	Cp. 100mg
Clorpromazina	Vital Brazil	Cp. 25 e 100mg Ampolas 25mg/5ml
Clorpromazina	Neo-Química	Cp. 25 e 100mg Ampolas 25mg/5ml Gotas 40mg/ml
Longactil	Cristália	Cp. 25 e 100mg Ampolas 25mg/5ml Gotas 40mg/ml

OUTROS

• *Metoclopramida*

Posologia: 0,5 a 1mg/kg/dia até 4 vezes ao dia
Dose Máxima: 15mg/dia
Vias de Administração: VO, IM, IV ou VR.

Nome Comercial	Laboratório	Apresentações
Eucil	Farmasa	Cp. 10mg Xarope 5mg/5ml Ampolas 10mg/2ml Supositório 5mg (pediátrico) e 10mg(adulto) Gotas 10mg/ml (adulto) e 4mg/ml (pediátrico)
Plasil	Aventis	Cp. 10mg Solução Oral 5mg/5ml Ampolas 10mg/2ml Gotas pediátricas 4mg/ml
Plasil S	Aventis	Cp. Sublingual 10mg
Cloridrato de metoclopramida	Ima Teuto	Cp. 10mg Gotas 4mg/ml

Outros nomes comerciais: Metoclopramida (Bergamo; Davidson; Green-Pharma; Neo-Química; Sanval; Vital Brazil; Bunker; Delta)

• *Bromopride*

Posologia: 0,5 a 1mg/kg/dia até 3 vezes ao dia
Adolescente: 10mg/dose 3 vezes ao dia
Vias de Administração: VO, IM ou IV.

Nome Comercial	Laboratório	Apresentações
Digesan	Sanofi-Synthelabo	Cp. 10mg Solução Oral 1mg/ml Ampolas 10mg/2ml Gotas pediátricas 4mg/ml
Digesan Retard	Sanofi-Synthelabo	Cápsulas 20mg

Outros nomes comerciais: Digerex e Digerex Retard (De Mayo); Pridecil (Farmalab Chiesi); Plamet (Libbs); Digeston (Hexal); Digestina (União Química); Digestil (Teuto Brasileiro); Digesprid (Neo-Química).

• *Domperidona*

Posologia: VO — 0,3 a 0,4mg/kg/dia até 3 a 4 vezes ao dia
IM — 0,1 a 0,2mg/kg/dia com máximo de 1mg/kg/dia
Vias de Administração: VO ou IM.

Nome Comercial	*Laboratório*	*Apresentações*
Motilium	Janssen-Cilag	Cp. 10mg Gotas 10mg/ml Ampolas 2 e 5mg/ml

ANTI-HISTAMÍNICOS

ANTI-H1

ALQUILAMINAS

• *Maleato de Bromofeniramina*

Posologia: *Crianças:* 0,35mg/kg/dia em 3 a 4 vezes ao dia
Adolescentes: 2 a 4mg/dose 3 a 4 vezes ao dia
Via de Administração: VO.

Nome Comercial	*Laboratório*	*Apresentações*	*Composição e Associações*	
Bialerge	Elofar		Maleato de bromofeniramina	Cloridrato de fenilefrina
		Cp.	12mg	4mg
		Elixir 5ml	15mg	5mg

• *Maleato de Dextroclorofeniramina*

Posologia: *Crianças:* 0,15mg/kg/dia até 3 doses.
2 a 6 anos: ¼ cp ou ¼ colher de chá.
6 a 12 anos: ½ cp ou ½ colher de chá
Adolescentes: 1 a 2 mg/dose até 4 vezes ao dia
> 12 anos: 1 cp ou 1 colher de chá
Via de Administração: VO.

Nome Comercial	*Laboratório*	*Apresentação/Composição*	*Associação*
Polaramine	Schering-Plough	Xarope 2mg/5ml Cp. 2mg Drágeas 6mg	—
Polaramine expectorante	Schering-Plough	Suspensão Oral 2mg/ml	Pseudoefedrina 20mg/ml Guaifenesina 100mg/ml
Dextroclorofeniramina	Royton	Suspensão oral 2mg/5ml	—
Royton		Cp. 2mg	
Celestamine	Schering-Plough	Xarope Cp.	Betametasona

• *Maleato de Clorfenamina*

Posologia: *Crianças:* 0,35mg/kg/dia até 3 doses
2 a 6 anos: ½ a 1 colher de chá ou 10 a 20 gotas
6 a 12 anos: 1 a 1 e ½ colher de chá
Adolescentes: 2 a 4 mg/dose até 4 vezes ao dia
> 12 anos: 1 a 2 colher de chá
Via de Administração: VO.

• *Triprolidina*

Posologia: *Crianças:*
2 a 6 anos: ½ colher de chá até 3 vezes ao dia
6 a 12 anos: 1 colher de chá até 3 vezes ao dia
Adolescentes: > 12 anos: 1 a 2 colher de chá até 4 vezes ao dia
Via de Administração: VO.

Nome Comercial	*Laboratório*	*Apresentações*	*Composição e Associações*	
Actifedrin	Glaxo Wellcome	Cp. Xarope 5ml	Tripolidona 2,5mg 1,25mg/5ml	Pseudo-efedrina 60mg 30mg/5ml
Trifedrin	Glaxo Wellcome	Idem acima associado a Sulfoguaicolato de Potássio +		

ETANOLAMINAS

• *Clemastina, Fumarato de*

Posologia: *Crianças:*
Até 1 ano: 0,125mg/dose 12/12h
1 a 3 anos: 0,125 a 0,150mg/dose 12/12h
3 a 6 anos: 0,250mg/dose 12/12h
6 a 12 anos: 0,375mg/dose 12/12h
Adolescentes: > 12 anos: 0,75 a 1mg/dose 12/12h
Via de Administração: VO.

Nome Comercial	*Laboratório*	*Apresentações*
Agasten	Sandoz	Cp. 1mg Xarope 0,75mg/15ml

• *Cloridrato de Difenidramina*

Posologia: *Crianças:* 5mg/kg/dia até 4 doses
Adolescentes: 20 a 50mg/dia até 4 doses
Via de Administração:

Nome Comercial	*Laboratório*	*Apresentações*	*Composição e Associações*
Difenidramina	Cristália	Xarope 2,5mg/ml Ampolas 10mg/ml e 50mg/ml	
Benadryl	Parke-Davis	Xarope 2,5mg/ml	

Outros nomes comerciais: Pulmotosse (Delta); Alergogel (Laborsil); Notuss (Aché); Novotussan gotas e Novotussan pediátrico (Gemballa); Caladryl (Aché); e outros.

Fenotiazinas

• *Prometazina, Hidrocloreto de*

Posologia: *Crianças:* 0,13mg/kg pela manhã e 0,5mg/kg à noite — VO
0,5mg/kg — IM
Adolescentes: 12,5mg 6/6h durante o dia e 25mg à noite — VO
25mg IM
Vias de Administração: VO ou IM.

Nome Comercial	*Laboratório*	*Apresentações*	*Composição e Associações*
Fenergan	Aventis-Farma	Xarope 5mg/5ml Cp. 25mg Ampolas 50mg/2ml	—
Fenergan expectorante	Aventis-Farma	Xarope 5mg/ml	Sulfoguaicolato de potássio e Extrato fluido de ipeca
Prometazina	Vital Brazil	Cp. 25mg Ampolas 50mg/2ml	—
Pamergan	Cristália	Cp. 25mg Ampolas 50mg/2ml	—
EMS Prometazina	SEM	Cp. 25mg Ampolas 50mg/2ml	—

• *Mequitazina*

Posologia: *Crianças:* 0,25mg/kg/dia até 2 doses
Adolescentes: 10mg/dia até 2 doses
Vias de Administração: VO.

Nome Comercial	*Laboratório*	*Apresentações*
Primasone	Aventis-Farma	Xarope 0,5mg/ml Cp. 5mg

Miscelânea

• *Azatadina*

Posologia: *Adolescentes:* 1 a 2mg/dose até 2 vezes ao dia
Via de Administração: VO.

Nome Comercial	*Laboratório*	*Apresentações*
Cedrin	Schering-Plough	Xarope Drágeas

• *Azelastina*

Posologia: *Crianças e Adolescentes:* Acima de 6 anos 1mg (1 dose *spray*) em cada narina 12/12h
Via de Administração: tópico nasal.

Nome Comercial	*Laboratório*	*Apresentações*
Rino-Azetin	UCI-Farma	*Spray* nasal 1mg/ml
Rino-Lastin	Asta Medica	*Spray* nasal 1mg/ml

• *Cetirizina*

Posologia: *Crianças:*
2 a 6 anos: 5mg pela manhã e 2,5 mg à noite
6 a 12 anos: 10mg pela manhã e 5 mg à noite
Adolescentes: >12 anos: 10mg dose única diária
Via de Administração: VO.

Nome Comercial	*Laboratório*	*Apresentações*
Aletir	Bunker	Solução oral 1mg/ml Cp. 10mg
Cetrizin	Sintofarma	Gotas 10mg/ml Cp. 10mg
Zetalerg	UCI-Farma	Solução oral 1mg/ml Cp. 10mg
Zetir	Abbott	Gotas 10mg/ml Suspensão oral 1mg/ml Cp. 10mg
Zyrtec	Glaxo Wellcome	Cp. 10mg
Zinetrin	Stiefel	Cp. 10mg

• *Cipro-heptadina, Cloridrato de*

Posologia: *Crianças:*
2 a 6 anos: 2mg/dose 8/8h com máximo de 8mg/dia
6 a 14 anos: 4mg/dose 8/8h com máximo de 16mg/dia
Via de Administração: VO.

Nome Comercial	*Laboratório*	*Apresentações*
Periatin	Prodome	Cp. 4mg Elixir 2mg/5ml
Preptin	Teuto Brasileiro	Cp. 4mg Elixir 2mg/5ml

• *Ebastina*

Posologia: *Crianças:*
2 a 6 anos: 2,5ml dose única diária
6 a 12 anos: 5ml dose única diária
Adolescentes: >12 anos: 1mg dose única diária
Via de Administração: VO.

Nome Comercial	*Laboratório*	*Apresentações*
Ebastel	Aventis-Farma	Xarope 1mg/ml Cp. 10mg

• *Fexofenadina*

Posologia: *Adolescentes (>12 anos) e Adultos:* 60mg 12/12h ou 120mg dose única diária
urticária: 180mg dose única diária
Via de Administração: VO.

Nome Comercial	*Laboratório*	*Apresentação*	*Associação*
Allegra	Aventis-Farma	Cápsulas 60mg Cp. 120 e 180mg	—
Allegra D	Aventis-Farma	Cp. 60mg	Pseudo-efedrina (120mg/cp)

• *Hidroxizina*

Posologia: *Crianças:* 0,5mg/kg até 4 vezes ao dia
Adolescentes: 25 –50 mg/dose (máximo 100mg/dia)
Via de Administração: VO.

Nome Comercial	*Laboratório*	*Apresentação*	*Associação*
Hixizine	Theraskin	Cp. 25mg Solução oral 2mg/ml	__
Prurizin	Darrow	Cp. 10mg Cápsulas 25mg Solução oral 2mg/ml	__
Alix-RP	Rio Preto	Xarope e cp.	Teofilina e efedrina
Marax	Pfizer	Cp 10mg Xarope 2,5mg/5ml	Teofilina (130mg/cp e 32,5mg/5ml) Efedrina (25mg/cp e 6,25mg/5ml)

• *Levocabastina, Cloridrato de*

Posologia: 2 vezes ao dia

Nome Comercial	*Laboratório*	*Apresentação*
Livostin (0,5 mg/ml)	Janssen	Gotas oculares (1 gota em cada olho) *Spray* nasal (2 aplicações em cada narina)

• *Loratadina*

Posologia: *Crianças:* 2 a 12 anos: 5mg/dia dose única diária
Adolescentes: >12 anos: 10mg/dia dose única diária
Via de Administração: VO.

Nome Comercial	*Laboratório*	*Apresentação*	*Associação*
Claritin	Schering-Plough	Cp. 10mg Xarope 1mg/ml	__
Claritin D	Schering-Plough	Xarope 1mg/ml Drágeas 5mg	Pseudo-efedrina 12mg/ml 120mg

Claritin D 24 horas	Schering-Plough	Cp. 10mg	Pseudo-efedrina
Clistin	Klinger	Cp. 10mg Xarope 1mg/ml	__
Loradine	Andrômaco	Cp. 10mg	__
Loralerg	Farmasa	Cp. 10mg Xarope 1mg/ml	__
Loranil	Libbs	Cp. 10mg	__
Loremix	Ativus-Farmacêutica	Cp. 10mg Xarope 1mg/ml	__

Outros nomes comerciais: Atinac (Diffucap-Chemobras); Histadin (União Química); Histalor (Bioquímico/Aurantis); Loratadina (Cimed); Loratadina (Neo-Química); Loralerg-D (Farmasa).

• *Pimetixeno*

Posologia: *Crianças:*
>1ano: 1gota/kg/dose 8/8h
1 a 5 anos: 5 a 7,5ml/dose 8/8h
5 a 10 anos: 7,5 a 10ml/dose 8/8h
Adolescentes: >10 anos: 10 a 15ml/dose 8/8h
Vias de Administração: VO.

Nome Comercial	*Laboratório*	*Apresentação*
Muricalm	Novartis	Gotas 1mg/ml Xarope 0,5mg/ml
Sonin	Asta Medica	Xarope 0,5mg/ml

ANTI-H2

• *Ranitidina*

Posologia: Crianças e Adolescentes: Oral: 2 a 4mg/kg 12/12h
Máximo: 300mg
EV: 1mg/kg/dose até 8/8h
Vias de Administração: VO ou EV.

Nome Comercial	*Laboratório*	*Apresentação*
Antak	Glaxo Wellcome	Xarope 150mg/10ml Cp. 150 e 300mg Cp. Efervescentes 150 e 300mg Ampolas 50mg/2ml
Label	Asta Medica	Suspensão oral 15mg/ml Cp. 150 e 300mg Ampolas 50mg/2ml
Radan	Marjan	Suspensão oral 15mg/ml Cp. 150 e 300mg

Ranidin	União Química	Cp. 150 e 300mg
Ranitidina	Leofarma	Suspensão oral 15mg/ml Cp. 150 e 300mg Ampolas 50mg/2ml
Zylium	Farmasa	Cp. 150 e 300mg Ampolas 50mg/2ml e 50mg/5ml

• *Cimetidina*

Posologia: *Crianças e Adolescentes:* 20 a 40mg/kg/dia 6/6h ou 12/12h
Vias de Administração: VO, IM ou EV.

Nome Comercial	*Laboratório*	*Apresentação*
Cimetidina	Knoll	Cp. 200 e 400mg
Duomet	União Química	Cp. 200mg Solução injetável 300mg
Tagamet	SmithKline-Beecham	Cp. 200mg, 400mg e 800mg Solução injetável 300mg Solução oral 200mg/5ml

Outros nomes comerciais: Ulcimet (Farmasa); Stomet (Farmoquímica); Ulcedine (Sanofi-Synthelabo); Ulceracid (Luper).

ANTILEUCOTRIENOS

• *Montelucaste*

Posologia: *Crianças:* 2 a 4 anos: 4mg 1x/dia; 5 a 14 anos: 5mg 1x/dia
Adolescentes e Adultos: >14 anos: 10mg 1x/dia
Vias de Administração: VO.

Nome Comercial	*Laboratório*	*Apresentação*
Singulair	Merck Sharp & Dohme	Cp. mastigável 5mg Cp. 4 (pediátrico) e 10mg

• *Zafirlucaste*

Posologia: *Adolescentes e Adultos:* >14 anos: 20mg 1x/dia
Vias de Administração: VO.

Nome Comercial	*Laboratório*	*Apresentação*
Accolate	Astra Zeneca	Cp. 20mg

BRONCODILATADORES

Beta-Adrenérgicos

AÇÃO CURTA

• *Acebrofilina*

Posologia: *Crianças:*
1 a 3 anos: 2mg/kg/dia 12/12h
3 a 6 anos: 25mg/dose 12/12h
6 a 12 anos: 50mg/dose 12/12h
Via de Administração: VO.

Nome Comercial	*Laboratório*	*Apresentação*
Brondilat	Aché	Xarope 25mg/5ml
Brismucol	Brystol Myers Squibb	Xarope 5mg/ml

• *Fenoterol*

Posologia: *VO:* 0,2mg/kg/dose até 4x/dia
Spray: 200 a 400mcg/dose até 4x/dia
Gotas para inalação: 1 gota cd 3-4kg/inalação com máximo 10gotas
Vias de Administração: VO e inalatório.

Nome Comercial	*Laboratório*	*Apresentação*	*Associação*
Berotec	Boehringer Ingelheim	Gotas: 0,25mg/gota Xarope pediátrico: 2,5mg/10ml Solução: 1ml=20gotas=5mg Cp. 2,5mg *Spray* 100 e 200mcg/dose	
Duovent	Boehringer Ingelheim	*Spray* 100mcg/dose	Ipratrópio 40mcg/dose
Fenozan	Zambon	Gotas: 0,25mg/gota Xarope pediátrico: 2,5mg/10ml *Spray* 200mcg/dose	

• *Salbutamol*

Posologia: *Oral*: 0,1 a 0,15mg/kg/dose até 4x/dia
maiores: 1 a 2mg/dose até 4x/dia
Spray: 100 a 200mcg/dose
Inalação: 1 gota cd 3-4kg máximo 10 gotas
Injetável: 10mcg/kg até/4h
Vias de Administração: VO, inalatório e EV.

Nome Comercial	*Laboratório*	*Apresentação*	*Associação*
Aerolin	Glaxo Wellcome	Xarope 2mg/5ml Cp. 2 e 4mg *Spray* 50mcg/puff	—
Aerolin Spandets	Glaxo Wellcome	Cp. 8mg	—

Aero-Ped	Stiefel	Xarope 2mg/5ml	—
Aeroflux Edulito	Glaxo Wellcome	Xarope 2mg/5ml	—
Aerojet	Farmalab-Chiesi	Xarope 2mg/5ml Cp. 2 e 4mg	—
Aerotide	Glaxo Wellcome	*Spray* 100mcg/dose	Beclometasona 50mcg/dose
Asmaliv	Legrand	Xarope 2mg/5ml Cp. 2 e 4mg	—
Beclotamol	Zambon	*Spray* 100mcg/dose	Beclometasona 50mcg/dose
Clenil Composition Jet	Farmalab-Chiesi	*Spray* 100mcg/dose	Beclometasona 50mcg/dose
Combivent	Boehringer Ingelheim	Aerossol 100 mcg	Ipratrópio 20mcg
Salbutamol	Royton	Xarope 2mg/5ml Cp. 2 e 4mg	—
Salbutamol	Cristália	Xarope 2mg/5ml Cp. 2mg	—
Teoden	Biosintética	Aerossol 100mcg/dose	—

• *Terbutalina*

Posologia: *Oral:* 0,075mg/kg/dose 3 a 4x/dia
Inalação: 1gota/5kg máximo 10 gotas 6/6h
Turbuhaler: 500mcg/puff 6/6h
Subcutânea: 0,005mg/kg/dose até 2x/dia
EV: *Iniciar:* 0,3 mcg/kg/min e aumentar a cada 0,1 mcg/kg/min cd 30min
Ataque (opcional): 10mcg/kg
Vias de Administração: VO, inalatório e EV.

Nome Comercial	*Laboratório*	*Apresentação*	*Associação*
Bricanyl	Astra Zeneca	Cp. 2,5mg Xarope 0,3mg/ml Nebulização 10mg/ml Gotas 10mg/ml Injetável 0,5mg/ml	—
Bricanyl Duriles	Astra Zeneca	Cp. 5mg	—
Bricanyl Turbuhaler	Astra Zeneca	0,5mg/dose	—
Bricanyl expectorante	Astra Zeneca	Xarope 0,3mg/ml	Guaifenesina

AÇÃO PROLONGADA

• *Salmeterol*

Posologia: *Crianças > 12 anos:*
Spray: 50 mcg/dose 2x/dia
Aerossol pó seco: 50 mcg/dose 2x/dia
Vias de Administração: Inalatório.

Nome Comercial	*Laboratório*	*Apresentação*	*Associação*
Serevent Spray	Glaxo Wellcome	*Spray* 250mcg/dose	
Serevent Rotadisk	Glaxo Wellcome	Disk-haler 50mcg/dose	
Seretide Diskus	Glaxo Wellcome	Sempre 50mcg	Fluticasona 100, 250 e 500mcg

• *Formoterol*

Posologia: > 5anos
Cápsulas (pó seco): 12mcg 12/12h
Aerossol: 1 a 2 jatos (12mcg/cada) 12/12h
Vias de Administração: Inalatória.

Nome Comercial	*Laboratório*	*Apresentação*	*Associação*
Fluir	Schering-Plough	Cápsula 12mcg	
Foradil Aerossol	Novartis	Aerossol: 12mcg/dose	
Foradil Cápsula	Novartis	Cápsula 12mcg	
Oxis Turbuhaler	Astra Zeneca	Tubos com 6 ou 12mcg/dose	
Symbicort* (formoterol 6mg)	Astra Zeneca	Turbuhaler	Budesonida 100 ou 200mg
Foraseq	Novartis	cápsula 12mcg	Budesonida cápsulas de 200 e 400μg

**Adolescentes e adultos: 1-2 inalações/1-2 x/dia*
Crianças > 4 anos: 1 inalação/2x/dia

Xantinas

• *Aminofilina*

Posologia: *Oral:* 5mg/kg/dose
EV: 5mg/kg/dose até 4 doses ou contínua
Vias de Administração: VO ou EV.

Nome Comercial	*Laboratório*	*Apresentação*
Aminofilina	Ariston União Química	Cp. 100 e 200 mg Solução injetável 24mg/ml
Aminofilina	Novartis	Cp. 100 e 200 mg Frascos 10mg/gota Solução injetável 24mg/ml
Aminofilina	Eurofarma	Cp. 100 e 200mg

• *Teofilina*

Posologia: *Xarope:* 5mg/kg/dose até 4x/dia
Cápsulas liberação prolongada: 8 a 10mg/kg/dose 2x/dia
Retal: 80mg/dose 8/8 a 24/24h
Vias de Administração: VO ou VR.

Nome Comercial	*Laboratório*	*Apresentação*	*Associação*
Bronquiasma	Herald's do Brasil	Solução oral 6,66mg/ml Cp. 100, 200 e 300mg	—
Franol	Sanofi-Synthelabo	Suspensão oral 3mg Cp. 120mg	Efedrina 2,4mg 15mg
Talofilina	Novartis	Cp. 100, 200 e 300mg	—
Teofilina Bermácia	CIF	Solução 100mg/15ml Cápsulas retard 300mg	—
Teofilina Ariston	Ariston	Cápsulas 300mg	—
Teolong	Knoll	Cp. 100, 200 e 300mg	—

Anticolinérgicos

•*Brometo de Ipratrópio*

Posologia: *inalação:* 0,02 a 0,04mg/dose
spray: <2 anos: 0,05 a 0,125mg/dose 3-4x/dia
>2 anos: 0,125mg a 0,25mg/dose 3-4x/dia
Vias de Administração: VO.

Nome Comercial	*Laboratório*	*Apresentação*
Atrovent	Boehringer Ingelheim	Solução para inalação 0,250mg *Spray* 0,02mg/dose
Iprabon	Zambon	Solução para inalação 0,250mg

CORTICOSTERÓIDES

SISTÊMICO

• *Betametasona*

Posologia: *Oral:* 0,017 a 0,25mg/kg/dia intervalo variável
Intramuscular: 0,017 a 0,25mg/kg/dia intervalo variável
Vias de Administração: VO e IM.

Nome Comercial	*Laboratório*	*Apresentação*
Betnelan	Glaxo Wellcome	Cp. 0,5mg
Celestone	Schering-Plough	Elixir 0,5mg/5ml Cp. 0,5 e 2mg Gotas 0,5mg/20gotas Ampolas 4mg

Celestone Soluspab	Schering-Plough	Ampolas 3mg acetato e 3mg fosfato dissódico de betametasona
Diprospan (ação prolongada)	Schering-Plough	Ampolas 5mg acetato e 2mg fosfato dissódico de betametasona

• *Deflazacort*

Posologia: *Crianças:* 0,22 a 1,65mg/kg/dia intervalo variável
Vias de Administração: VO.

Nome Comercial	*Laboratório*	*Apresentação*
Calcort	Aventis Farma	Gotas 1mg Cp. 6 e 30mg
Deflanil	Libbs	Cp. 7,5 e 30mg
Denacen	Marjan	Cp. 6 e 30mg

• *Dexametasona*

Posologia: *VO:* 0,5 a 1,5mg/kg/dia 6/6h a 12/12h
EV e *IM:* Até 16mg/kg/dia
Vias de Administração: VO, IM e EV.

Nome Comercial	*Laboratório*	*Apresentação*
Decadron	Prodome	Cp. 0,5; 0,75 e 4mg Elixir 0,5mg/5ml Ampolas 2mg Frasco-ampola 4mg
Dexametasona	Luper	Cp. 0,5mg Elixir 0,5mg/ml Ampolas 2mg/ml
Dexametasona	União Química	Injetável 2mg/ml
Decadronal	Prodome	Frasco-ampola 8mg/ml

• *Hidrocortisona*

Posologia: 20 a 40 mg/kg/dia 6/6h
Vias de Administração: IM e EV.

Nome Comercial	*Laboratório*	*Apresentação*
Cortisonal	União Química	Frasco-ampola 100 e 500mg
Flebocortid	Aventis Farma	Ampolas 100 e 500mg
SoluCortef	Pharmacia & Upjohn	Frasco-ampola 100 e 500mg

• *Metilprednisolona*

Posologia: *Ataque:* 2mg/kg
Manutenção: 1mg/kg/dose 6/6h por até 48h
a seguir: 1 a 2mg/kg/dia até 6/6h
Vias de Administração: IM e EV.

Nome Comercial	*Laboratório*	*Apresentação*
Solumedrol	Pharmacia & Upjohn	Frasco-ampola 62,5mg/ml
Metilprednisolona	União Química	Frasco-ampola 125 e 500mg
Solupren	Bergamo	Frasco-ampola 125 e 500mg

• *Prednisolona*

Posologia: 1 a 2mg/kg/dia 12/12h
Vias de Administração: VO.

Nome Comercial	*Laboratório*	*Apresentação*
Prednisolona	Aventis-Farma	Solução oral 5mg/5ml
Predsim	Schering-Plough	
Prelone	Asta Medica	Solução oral 15mg/5ml

• *Prednisona*

Posologia: 0,14 a 2mg/kg/dia ou 40 a 60mg/m^2/dia dose única
Vias de Administração: VO.

Nome Comercial	*Laboratório*	*Apresentação*
Meticorten	Schering-Plough	Cp. 5, 20 e 50mg
Prednisona	Knoll; União Química Sanval e Neo-Química	Cp. 5 e 20mg
Predicorten	Stiefel	Cp. 5 e 20mg

INALATÓRIO

• *Beclometasona*

Posologia: 50 a 100mcg/2, 3 ou 4x/dia; ou 200mcg 2x/dia
Vias de Administração: inalatória.

Nome Comercial	*Laboratório*	*Apresentação*	*Associação*
Aerotide	Glaxo Wellcome	*Spray* 50mcg/dose	Salbutamol 100mcg/dose
Aldecina Oral	Schering-Plough	*Spray* 50mcg/dose	—

Beclosol 250 Spray	Glaxo Wellcome	*Spray* 250mcg/dose	—
Beclosol Spray	Glaxo Wellcome	*Spray* 50mcg/dose	—
Beclotamol	Zambon	*Spray* 50mcg/dose	Salbutamol 100mcg/dose
Clenil A	Farmalab-Chiesi	Flaconete 1ml/400mcg	—
Clenil Compositum Jet	Farmalab-Chiesi	*Spray* 50mcg/dose	Salbutamol 100mcg/dose
Clenil pulvinal	Farmalab-Chiesi	*Pó para inalação 100, 200 e 400mg*	—
Clenil Spray Jet	Farmalab-Chiesi	*Spray* 250mcg/dose	—
Clenil 250 Spray	Farmalab-Chiesi	*Spray* 250mcg/dose	—
Miflasona	Novartis	Cápsulas 200 e 400mcg (pó seco)	—

• *Budesonida*

Posologia: 250 a 500mcg 2x/dia e adultos 500 a 1.000mcg 2x/dia
Vias de Administração: inalatória.

Nome Comercial	*Laboratório*	*Apresentação*	*Associação*
Busonid Inalatório Oral	Biosintética	Aerossol 50 e 200mcg/dose	
Cortasm	Zambon	Aerossol 200mcg/dose	
Pulmicort	Astra Zeneca	Flaconete 250 e 500mcg/ml	
Pulmicort Turbuhaler	Astra Zeneca	Cápsulas 100 e 200mcg/dose (pó seco)	
Symbicort	Astra Zeneca	Turbuhaler	Budesonida 100 ou 200 e Formoterol 6mcg
Foraseq	Novartis	*Cápsulas 200 e 400mg (pó seco)*	Formoterol 12mcg

• *Triancinolona*

Posologia: 100 a 200mcg 3 a 4 vezes ao dia
Vias de Administração: inalatória.

Nome Comercial	*Laboratório*	*Apresentação*
Azmacort	Aventis Farma	*Spray* 200mcg/dose

• *Fluticasona*

Posologia: 50 a 100mcg 2x/dia
Vias de Administração: inalatória.

Nome Comercial	*Laboratório*	*Apresentação*	*Associação*
Flixotide	Glaxo Wellcome	*Spray* aerossol 50 e 250mcg/dose Diskus 50 e 250mg/dose	

Serevent Diskus	Glaxo Wellcome	Diskus 50mg	
Seretide Diskus	Glaxo Wellcome	IPS: 100, 250 e 500mcg/dose	Salmeterol Sempre 50mcg/dose

• *Flunisolida*

Posologia: > *6 anos:* 500mcg 2x/dia
Vias de Administração: VO.

Nome Comercial	*Laboratório*	*Apresentação*
Flunitec	Boehringer Ingelheim	*Spray* 250mcg/dose

USO NASAL

• *Beclometasona*

Posologia: 50mcg cada narina até 6/6h
Vias de Administração: tópica nasal.

Nome Comercial	*Laboratório*	*Apresentação*
Aldecina Spray Nasal	Schering-Plough	*Spray* 50mcg/dose
Beclosol Aquoso Nasal	Glaxo Wellcome	*Spray* 50mcg/dose
Clenil Nasal Spray	Farmalab-Chiesi	*Spray* 50mcg/dose
Clenil Nasal Aquoso	Farmalab-Chiesi	*Spray* 50mcg/dose

• *Budesonida*

Posologia: 50mcg/dose cada narina até 6/6h
Vias de Administração: tópico nasal.

Nome Comercial	*Laboratório*	*Apresentação*
Busonid Aerossol Nasal	Biosintética	Aerossol 50mcg/dose
Busonid Aquoso Nasal	Biosintética	Aerossol 50 e 100mcg/dose
Budecort Aqua	Astra Zeneca	Aerossol 32, 50 e 64mcg/dose

• *Triancinolona*

Posologia: 1 jato/narina 1x/dia
Vias de Administração: tópico nasal.

Nome Comercial	*Laboratório*	*Apresentação*
Nasacort	Aventis Farma	*Spray* 55mcg/dose

• *Mometasona*

Posologia: 1 jato/narina 1x/dia
Vias de Administração: tópico nasal.

Nome Comercial	*Laboratório*	*Apresentação*
Nasonex	Schering-Plough	*Spray* 50mcg/dose

• *Fluticasona*

Posologia: 50 a 100mcg cada narina dose única diária
Vias de Administração: tópico nasal.

Nome Comercial	*Laboratório*	*Apresentação*
Flixonase Aquoso	Glaxo Wellcome	*Spray* aerossol 50

TÓPICO

• *Betametasona*

Nome Comercial	*Laboratório*	*Apresentação*	*Associação*
Betaderm	Stiefel	Valerato — creme, pomada e capilar	—
Betaderm N	Stiefel	Valerato — creme	Sulfato de neomicina
Betnovate	Glaxo Wellcome	Valerato — creme, pomada, capilar e loção	
Betnovate-N	Glaxo Wellcome	Valerato — creme, pomada e loção	Sulfato de neomicina
Betnovate-Q	Glaxo Wellcome	Valerato — creme e pomada	Quinifórmio
Candicort	Aché	Creme e pomada	Cetoconazol
Cetocort	Teuto Brasileiro	Creme e pomada	Cetoconazol
Diprotop	Darrow	Dipropionato — creme, pomada e loção	
Novacort	Aché	Creme ou pomada	Cetoconazol e neomicina
Quadriderm	Schering-Plough	Valerato — creme e pomada	Gentamicina, tolnafrato e clioquinol

• *Desonida*

Nome Comercial	*Laboratório*	*Apresentação*
Desonol	Medley	Creme ou pomada
Steronide	Galderma	Creme e loção capilar

• Desoximetasona

Nome Comercial	Laboratório	Apresentação	Associação
Esperson	Aventis Pharma	Tópico	__
Esperson N	Aventis Pharma	Tópico	Neomicina

• Dexametasona

Nome Comercial	Laboratório	Apresentação	Associação
Dexametasona	Hexal	Acetato — pomada	__
Dexametasona	Leofarma	Acetato — creme	__
Dexacort	Gemballa	Creme e pomada	Sulfato de neomicina

• Fluocinolona

Nome Comercial	Laboratório	Apresentação
Synalar Creme	Aventis Pharma	Creme
Synalar Pediátrico Creme	Aventis Pharma	Creme

• Fluprednideno

Nome Comercial	Laboratório	Apresentação	Associação
Emecort Creme	Merck	Creme	Gentamicina

• Flurandrenolida

Nome Comercial	Laboratório	Apresentação	Associação
Drenison	Eli-Lilly	Creme e pomada	__
Drenison N	Eli-Lilly	Creme e pomada	Neomicina

• Fluticasona

Nome Comercial	Laboratório	Apresentação
Flutivate	Glaxo Wellcome	Creme e pomada

• Hidrocortisona

Nome Comercial	Laboratório	Laboratório	Associação
Berlison	Schering do Brasil	Acetato a 1% — creme e pomada	__
Nutracort 1% Creme	Galderma	Creme	__
Stiefcortil	Stiefel	Creme, pomada e capilar	__
Hidrocorte	Legrand	Acetato — pomada	Viofórmio
Therasona	Theraskin	Creme e ungüento	__

• *Metilprednisolona*

Nome Comercial	*Laboratório*	*Apresentação*
Advantan	Schering do Brasil	Creme e solução

• *Triancinolona*

Nome Comercial	*Laboratório*	*Apresentação*	*Associação*
Omcilon AM	Brystol-Myers-Squibb	Creme e pomada	Neomicina, nistatina e gramicidina
Omcilon-A Solução Tópica	Brystol-Myers-Squibb	Solução	Ácido salicílico e cloreto de benzalcônico
Omcilon-A- em orabase	Brystol-Myers-Squibb	Orabase	—
Theracort	Theraskin	Creme	—

• *Levocabastina, Cloridrato de*

Posologia: 2 vezes ao dia

Nome Comercial	*Laboratório*	*Apresentação*
Livostin (0,5 mg/ml)	Janssen	Gotas oculares (1 gota em cada olho) Spray nasal (2 aplicações em cada narina)

ESTABILIZADORES DE MASTÓCITOS

• *Cromoglicato dissódico*

Posologia: 4 aplicações ou nebulizações ao dia

Nome Comercial	*Laboratório*	*Apresentação*
Intal	Rhodia Farma	Aerossol pressurizado Solução para nebulização: 20mg (2ml) Inalador de pó seco (Spinhaler) 20mg Nasal: 2% e 4%
Rilan	Uci-farma	Nasal: 4%

• *Nedocromil sódico*

Posologia: 2 aplicações ou nebulizações ao dia

Nome Comercial	*Laboratório*	*Apresentação*
Tilade	Rhodia Farma	Aerossol pressurizado (2mg)

GAMAGLOBULINAS PARA USO ENDOVENOSO

Nome	*Verinnuna N*	*Gamimune 5%*	*Gamimune 10%*	*Sandoglobulina*	*Gammagard*	*Octagam*
Produtor	Aventis	Bayer	Bayer	Novartis	Baxter	Detapharma
Conteúdo de IgA	25mcg/ml	<270mcg/ml	N/A	< 970mcg/ml	< 3,7mcg/ml	< 100mcg/ml
pH (pós-reconstituição)	6,8 ± 0,4	4-4,5	4-4,5	6,6 ± 0,2	6,8 ± 0,4	5,7
Meia-vida	40 dias	≥ 21 dias	≥ 21 dias	21 dias	24 dias	28 dias
Osmolalidade	333mOsm	309mOsm	274mOsm	690mOsm	636mOsm	< 350mOsm
Açúcar	5% sacarose	9-11% maltose	N/A	5-10% sacarose	2% glicose	Maltose, 10%
IgG1, %	69	59	59	61	67	66
IgG2, %	23	29	29	30	25	26
IgG3, %	6	6	6	7	5	6
IgG4, %	2	5	5	3	3	2
Forma	Liofilizado	Líquido	Líquido	Liofilizado	Liofilizado	Líquida
IgG (%)	≥ 98	≥ 98	≥ 98	≥ 96	≥ 90	99
Apresentação (g)	0,5;2,5; 5;10g	500mg; 2,5; 5;12,5g	1;5;10;20g	1;3;6;12g	2,5; 5; 10g	1; 2,5; 5 e 10g
Inativação Viral	Pasteurizado	Baixo pH	Baixo pH	PH ácido e pepsina	Detergente solvente	Detergente solvente, pH baixo

Nome	*Poligam*	*Venoglobulina-i*	*Venoglobulina-s 5%*	*Venoglobulina-s 10%*	*Endobulin Vigam*
Produtor	Cruz Vermelha Americana	Alpha	Alpha	Alpha	Immuno
Conteúdo de IgA	< 3,7mcg/ml	24-38mcg/ml	10-27mcg/ml	20-50mcg/ml	< 2mcg/ml
pH (pós-reconstituição)	6,8 ± 0,4	6,4-7,2	5,2-5,8	5,2-5,8	7
Meia-vida	37,7 ±15 dias	29 dias	33,5 dias	33,5 dias	23-29 dias
Osmolalidade	663mOsm	250-334mOsm	300mOsm	330mOsm	375mOsm
Açúcar	20mg/ml glicose	2% manitol	50mg/ml sorbitol	50mg/ml sorbitol	5% glicose
IgG1, %	57	61	66	63	64
IgG2, %	30	29	25	28	30
IgG3, %	8	5	6	7	4
IgG4, %	5	4	3	3	1,5
Forma	Liofilizado	Liofilizado	Líquido	Líquido	Liofilizado
IgG (%)	≥ 90	≥ 97	> 99	> 99	99,98%
Apresentação (g)	2,5;5;10g	500mg; 2,5; 5;10g	2,5; 5; 10g	5; 10; 20g	500mg, 2,5; 5, 7,5, 10g
Inativação Viral	Detergente solvente	N/A	Detergente solvente	Detergente solvente	Hidrolases imobilizadas

Fonte: Knapp MJ, Jacobson Intravenous immune globulin. The Michigan Letter, 10:1-6, 1991. ASHP Comission on Therapeutics. ASHP therapeutic guidelines for intravenous immune globulin. Clin Pharmacy, 11:117-136, 1992.

ANEXO II IMUNODEFICIÊNCIAS PRIMÁRIAS ASSOCIADAS A SÍNDROMES GENÉTICAS CLÍNICAS*

TABELAS MODIFICADAS DE "PRIMARY IMMUNODEFICIENCY DISEASES — REPORT OF A WHO SCIENTIFIC GROUP" CLIN EXP IMMUNOL VOL 99, SUPPL 1, JANUARY 1995

Immunodeficiency as a component of recognizable syndromes — Ming J, Stiehm R, Graham Jr J — Am J Med Genet 66:378 1996. *Adaptado por Dennis Alexander Burns

SÍNDROMES BEM DEFINIDAS					
Patologia	*Alterações Imunológicas*	*Quadro Clínico*	*Herança*	*Patogênese*	*Tratamento*
Síndrome de Omenn (Capítulo 33)	Diminuição de CD4 Proliferação de histiócitos Hipoplasia tímica Número normal de células T; células B diminuídas com proliferação deficiente Produção de IL-2 diminuída Diminuição de IgA e IgG Aumento de IgE	Dermatite seborréica Linfoadenopatia com infiltração histiocitária Hepatoesplenomegalia *Rash* eritematoso e maculopapular Eosinofilia Diarréias Infecções recorrentes Óbito precoce Similaridade clínica com reação enxerto-hospedeiro	Autossômica recessiva	Desconhecida	Transplante medular
Síndrome de Duncan (Resposta imunológica hereditariamente deficiente ao vírus Epstein-Barr) **(Capítulo 34)**	Distúrbios imunológicos combinados atingindo células T, B e NK A hipogamaglobulinemia é acentuada e freqüente	Imunodeficiência combinada súbita que surge em meninos previamente normais, durante ou após infecção pelo EBV	Ligada ao sexo	Infecção pelo HHV-4 (Vírus Epstein-Barr) causa supressão dos linfócitos T gerando deficiência de proliferação e/ou hipogamaglobu-linemia	Aciclovir, Ganciclovir IGIV

Patologia	Alterações Imunológicas	Quadro Clínico	Herança	Patogênese	Tratamento
Síndrome de Griscelli Imunodeficiência associada a albinismo parcial (Capítulo 36)	Diminuição de: Imunoglobulinas Hipersensibilidade tardia Citotoxicidade de cels. T e atividades de NK Diminuição de IgA e IgG Proliferação de linfócitos T diminuída	Albinismo parcial Infecções virais, bacterianas e fúngicas Neutro e trombocitopenia Infiltração histiocítica: hepatoesplenomegalia, linfoadenopatia e infiltração pulmonar Diferencia-se de Chediak-Higashi pela ausência dos grânulos gigantes	Autossômica recessiva		Transplante medular

SÍNDROMES ASSOCIADAS À DEFICIÊNCIA DE CRESCIMENTO A) ***BAIXA ESTATURA E DESPROPORÇÃO DE EXTREMIDADES***					
Patologia	*Alterações Imunológicas*	*Quadro Clínico*	*Herança*	*Patogênese*	*Tratamento*
Displasia de extremidades com imunodeficiência severa combinada	Deficiência de ADA IgA e IgG2 baixas Linfo e neutropenia Resposta proliferativa diminuída Diminuição de células T Hipogamaglobulinemia	Características similares à síndrome de Omenn Alopecia, eosinofilia, lesões ictiosiformes, reticuloendotellose, eritroderma	Autossômica recessiva		
Hipoplasia cartilagem-pêlos Síndrome de McKusick	Disfunções humorais ou combinadas Células T com número e proliferação diminuídos	Nanismo com extremidades curtas Displasia condrodisplasia metafisial Infecções graves recorrentes Pêlos finos, curtos e esparsos, de cor clara	Autossômica recessiva Gene localizado em cromossomo 9p21-p13		Transplante medular
Displasia imuno-óssea de Schimke	Linfopenia com redução de CD4 Proliferação por mitógenos diminuída Hipersensibilidade tardia ausente IgG diminuída	Tronco curto Lentigens cutâneas Glomerulonefrite Ponte nasal larga Ponta nasal em bulbo Infecções bacteriana e viral	Autossômica recessiva		

SÍNDROMES ASSOCIADAS À DEFICIÊNCIA DE CRESCIMENTO B) ***BAIXA ESTATURA PROPORCIONAL***					
Patologia	*Alterações Imunológicas*	*Quadro Clínico*	*Herança*	*Patogênese*	*Tratamento*
Síndrome de Shokeir Displasia de extremidades com imunodeficiência humoral	IgG e IgM diminuídas IgA diminuída ou ausente Proliferação de células T diminuída Neutropenia	Ausência dos polegares Baixa estatura Anosmia Dermatite ictiosiforme Infecções recorrentes Candidíase mucocutânea	Autossômica recessiva		
Deficiência de hormônio de crescimento com agamaglobulinemia ligada ao X (Capítulo 32)	Produção de anticorpos específicos diminuída Células B diminuídas IgA, IgG, IgM muito baixos	Infecções sinopulmonares recorrentes Baixa estatura Hormônio de crescimento diminuído	Ligada ao sexo Gene localizado em Xq21-q22		

Patologia	Alterações Imunológicas	Quadro Clínico	Herança	Patogênese	Tratamento
Síndrome de Mulvilhill-Smith	Diminuição de IgG e IgA Células B normais Proliferação de células T diminuída	Deficiência de crescimento Envelhecimento precoce Nevos pigmentados Microcefalia Anomalias oculares e dentárias Infecções respiratórias Otite média Retardo mental	Autossômica dominante (?)		
Nanismo de Mullibrey	IgG, IgM e IgE baixas Células B diminuídas	Déficit de crescimento Hipotonia muscular Hepatomegalia Cela túrcica ampla e rasa Anomalias de retina Infecções freqüentes	Autossômica recessiva		

SÍNDROMES ASSOCIADAS A DISFUNÇÕES ORGÂNICAS — GASTROINTESTINAIS —

Patologia	Alterações Imunológicas	Quadro Clínico	Herança	Patogênese	Tratamento
Poliatresia intestinal familiar	Imunodeficiência combinada severa	Atresias focais em tubo intestinal	?		
Síndrome de Powell	Auto-anticorpos Defeitos de linfócitos T e B	Diarréia intratável Diabetes *mellitus* Tireoidite auto-imune Eczema Anemia hemolítica Infecções severas e fatais	Ligada ao sexo Gene mapeado próximo ao *locus* de Wiskott-Aldrich, em cromossomo Xp11.2		
Colangite esclerosante	Baixa de IgA e IgM, alta de IgG Diminuição de células B	Infecções por encapsulados freqüentes Colangite esclerosante	Autossômica recessiva		
Linfangiectasia intestinal primária	Hipogamaglobulinemia Linfopenia	Hipoalbuminemia Hipocalcemia Deficiência de vitaminas lipossolúveis Déficit de crescimento Edema de membros inferiores Perda protéica pelas fezes Esteatorréia		Autossômica dominante	

SÍNDROMES ASSOCIADAS A DISFUNÇÕES ORGÂNICAS — *DERMATOLÓGICAS* —

Patologia	Alterações Imunológicas	Quadro Clínico	Herança	Patogênese	Tratamento
Disqueratose congênita	Neutropenia Hipogamaglobulinemia Aplasia tímica Depleção celular em baço e linfonodos	Hiperpigmentação cutânea Distrofia ungueal Leucoplaquia de mucosa oral Anemia aplástica Risco de malignizações Infecções oportunistas	Ligada ao sexo Gene mapeado em Xq28		

Patologia	Alterações Imunológicas	Quadro Clínico	Herança	Patogênese	Tratamento
Síndrome de Netherton	Anormalidades de IgG — Hipo ou hiper IgE elevada Proliferação a mitógenos deficiente Fagocitose por neutrófilos diminuída	Tricorrexis, eritrodermia ictiosiforme, diátese atópica Infecções recorrentes	Autossômica recessiva		
Acrodermatite enteropática	Hipogamaglobulinemia Proliferação a mitógenos diminuída Quimiotaxia de neutrófilos diminuída Hipoplasia ou atrofia tímica, linfonodos, folículos germinais e placa de Peyer	Diarréia Dermatite vesicobolhosa Alopecia Infecções severas por oportunistas	Autossômica recessiva	Absorção e metabolismo de zinco deficientes	Administração contínua de Zinco é resolutiva

SÍNDROMES ASSOCIADAS A DISFUNÇÕES ORGÂNICAS *DERMATOLÓGICAS*					
Patologia	*Alterações Imunológicas*	*Quadro Clínico*	*Herança*	*Patogênese*	*Tratamento*
Síndrome de Papillon-Lefèvre	Quimiotaxia e proliferação de neutrófilos diminuídas IgG levemente aumentada	Hiperqueratose palmoplantar Doença periodontal precoce com perda dos dentes Furunculose e piodermite	Autossômica recessiva		
Síndrome de Jung	Proliferação de células T diminuída IgE aumentada Oxidação fagocitária reduzida	Piodermite, foliculite, ulceras de córnea, dermatite atópica	?		Resolução com a administração de anti-histamínico –1 com recrudescência à sua retirada

SÍNDROMES ASSOCIADAS A DISFUNÇÕES ORGÂNICAS *NEUROLÓGICAS*					
Patologia	*Alterações Imunológicas*	*Quadro Clínico*	*Herança*	*Patogênese*	*Tratamento*
Síndrome de Vici	Diminuição de CD4 e timócitos Diminuição de IgG2	Agenesia de corpo caloso Hipoplasia cerebelar Convulsões Fenda labial ou palatina Catarata bilateral Hipopigmentação cutânea Infecções respiratórias recorrentes Candidíase mucocutânea Hipoplasia tímica	?		
Síndrome de Krawinkel	Proliferação de células B e T diminuída Imunoglobulinas normais Resposta humoral a imunizações diminuída Ausência de folículos germinais em linfonodos	Lisencefalia, tetraplegia Artrites transitórias Retardo psicomotor Adenopatias bacterianas e fúngicas	?		

SÍNDROMES ASSOCIADAS A OUTROS DISTÚRBIOS					
Patologia	*Alterações Imunológicas*	*Quadro Clínico*	*Herança*	*Patogênese*	*Tratamento*
Síndrome de Fraenkel-Russe	Diminuição de IgA e IgG Diminuição de plasmócitos	Telangiectasias oculares Infecções respiratórias recorrentes, meningites refratárias a antibióticos	Autossômica recessiva?		
Síndrome de Lichtenstein	Neutropenia	Anomalias faciais: boca de carpa, narinas evertidas Anomalias esqueléticas Cistos pulmonares Infecções pulmonares recorrentes	?	Medula óssea hipocelular, com redução de precursores mielóides	
Síndrome de Good	Hipogamaglobulinemia Diminuição de células B Linfopenia	Timoma Infecções recorrentes	?		

SÍNDROMES ASSOCIADAS A ERROS INATOS DE METABOLISMO					
Patologia	*Alterações Imunológicas*	*Quadro Clínico*	*Herança*	*Patogênese*	*Tratamento*
Deficiência de carboxilases dependentes de Biotina	Hipogamaglobulinemia Células B e T diminuídas	Acidose, Hipoglicemia, Hiperfosfatemia Alopecia, Dermatite Convulsões, Hipotonia Ataxia, Candidíases recorrentes Infecções bacterianas e virais	Autossômica recessiva	Deficiências enzimáticas: Propionil-CoA-carboxilase, β-metilcrotonil-CoA-carboxilase, Piruvato-carboxilase, devido a anormalidades no transporte intracelular pela biotina	Todas as manifesta-ções respon-dem bem à administra-ção de biotina, 1 a 40mg/dia indefinida-mente
Deficiência de transcobalamina II	Defeitos de células B Hipogamaglobulinemia IgG mais afetada Deficiência de produção de anticorpos específicos Oxidação intracelular fagocitária diminuída	Anemia megaloblástica Déficit de crescimento, diarréia, vômitos, letargia	Autossômica recessiva	Redução da proteína de transporte sérico de vitamina B_{12}	Suplemen-tação de cobalamina é resolutiva
Má absorção de ácido fólico	IgA indetectável Diminuição de células B e T e de proliferação à mitógenos	Anemia megaloblástica Ataxia Convulsões Retardo mental Infecções recorrentes	Autossômica recessiva	Deficiência intestinal de absorção do ácido fólico	
Galactosemia	Quimiotaxia de granulócitos deficiente com fagocitose e oxidação normais	Icterícia, hipoglicemia hepatomegalia, catarata, dificuldade de sucção Risco de sepse no período neonatal	Autossômica recessiva	Defeito na galactase-1-fosfatase-uridil-transferase	

SÍNDROMES ASSOCIADAS A ERROS INATOS DE METABOLISMO					
Patologia	*Alterações Imunológicas*	*Quadro Clínico*	*Herança*	*Patogênese*	*Tratamento*
Acidúria orótica	Diminuição de CD4 e CD8 Deficiência de IgA e IgG	Retardo de crescimento e desenvolvimento Anemia megaloblástica Anormalidades musculoesqueléticas Estrabismo Cardiopatia ocasional Infecções severas e fatais como varicela e meningite	Autossômica recessiva	Erro no metabolismo da pirimidina	Tratamento com uridina restaura IgG mas não IgA
Acidemia metilmalônica	Leucopenia Diminuição de células B e T IgG diminuída Quimiotaxia de neutrófilos e monócitos diminuída	Acidose metabólica Letargia, déficit de crescimento, vômitos recorrentes Infecções recorrentes	Autossômica recessiva		
Acidemia propiônica	Hipogamaglobulinemia Diminuição de células B	Acidose, hiperamonemia Retardo mental Óbito se não tratada	Autossômica recessiva	Gene mapeado no cromossomo 13q32	Correção dos distúrbios metabólicos Biotina?
Alfa-manosidose	IgG diminuída Deficiência de quimiotaxias, fagocitose e oxidação	Retardo psicomotor, disostoses múltiplas Aparência Hurler-símile Hepatoesplenomegalia Infecções recorrentes	Autossômica recessiva	Deficiência de amanosidase leva a acúmulo de oligossacárides em vísceras e tecido neural	

IMUNODEFICIÊNCIAS ASSOCIADAS A ANORMALIDADES CROMOSSOMIAIS *NUMÉRICAS OU ESTRUTURAIS*					
Patologia	*Alterações Imunológicas*	*Quadro Clínico*	*Herança*	*Patogênese*	*Tratamento*
Trissomia 21 Síndrome de Down (Capítulo 44)	IgG1, IgG3, IgM aumentadas IgG2, IgG4 diminuídas Hipoplasia tímica Fagócitos — número normal, quimiotaxia, fagocitose e oxidação deficientes NK — número normal, citotoxicidade reduzida IL—2 diminuída	Fenótipo próprio Infecções recorrentes Incidência aumentada de doenças auto-imunes e malignizações		Trissomia do Cromossomo 21, simples ou translocações	
Deleções do cromossomo 18	Função de células B defeituosa Diminuição ou ausência de IgA	Deleção 18p retardo mental, déficit de crescimento, ptose Deleção 18q: hipoplasia facial, hipoacusia, retardo mental	Deleção do braço curto do cromossomo 18p e do braço longo 18q		
Síndrome de Ullrich-Turner	Diminuição de IgG, IgM e IgA Diminuição de células T, proliferação a mitógenos e sensibilidade tardia	Baixa estatura, deformidade torácica, linfoedema, disgenesia ovariana Infecções respiratórias e otites Doenças auto-imunes	Ausência ou alterações estruturais do cromossomo X		

IMUNODEFICIÊNCIAS ASSOCIADAS A ANORMALIDADES CROMOSSOMIAIS *FRAGILIDADE CROMOSSOMIAL OU DEFEITOS DE DNA*					
Patologia	*Alterações Imunológicas*	*Quadro Clínico*	*Herança*	*Patogênese*	*Tratamento*
Síndrome de Bloom (Capítulo 38)	Defeito de funções de células T IgM diminuída Ocasionalmente: IgG e IgA diminuídas Defeitos de NK	Baixo peso de nascimento Retardo de crescimento Erupções cutâneas fotossensíveis Hipoplasia de molares Telangiectasias Infecções freqüentes Suscetibilidade para malignizações	Autossômica recessiva cromossomial em 15q26.1	Defeito na maturação de células B produtoras de IgM	
Pancitopenia de Fanconi (Capítulo 38)	Neutropenia por defeito medular NK em número normal, função defeituosa Alterações de função de células T	Hiperpigmentação da pele Manchas café com leite Hipoplasia radial Baixa estatura Microcefalia Micrognatia, Microftalmia Base nasal larga Epicanto Anomalias geniturinárias Leucemias	Autossômica recessiva *Locus* mapeados em cromossomo 20q		
Síndrome de Nijmegen (Capítulo 38)	Diminuição de IgA, IgM, IgG2, IgG4 e IgE Diminuição de número e proliferação de células T α-fetoproteína sérica normal	Microcefalia Discreto retardo mental Baixa estatura de nascimento Manchas café-com-leite Fácies de pássaro semelhante a Seckel Malignizações Infecções recorrentes	Autossômica recessiva	Similar a Ataxia-Telangiectasia: Fragilidade e rearranjos de cromossomos 7 e 14, hipersensibilidade a radiação ionizante O gene defeituoso localiza-se no cromossomo 11q22	

IMUNODEFICIÊNCIAS ASSOCIADAS A ANORMALIDADES CROMOSSOMIAIS *FRAGILIDADE CROMOSSOMIAL OU DEFEITOS DE DNA*					
Patologia	*Alterações Imunológicas*	*Quadro Clínico*	*Herança*	*Patogênese*	*Tratamento*
Xerodermia pigmentosa	Diminuição de CD4 Hipersensibilidade tardia e proliferação a mitógenos reduzidas Citotoxicidade de NK reduzida Raramente hipogamaglobulinemia	Fotofobia, conjuntivite poiquilodermia: atrofia e hiperpigmentação cutânea Sensibilidade à luz solar Tumores cutâneos Infecções recorrentes	Autossômica recessiva		
Síndrome ICF (Immunodeficiency, Centromeric instability, Facial anomalies)	Diminuição de células T IgA reduzida IgG e IgM ocasionalmente reduzidas Diminuição de atividade de NK	Hipertelorismo, ponte nasal larga, língua protrusa Retardo mental Infecções sinopulmonares, gastrointestinas e cutâneas	Instabilidade centromérica de cromossomos 1, 9, 16 Autossômica recessiva Cromossomo 20q11-q13?		

IMUNODEFICIÊNCIAS ASSOCIADAS A ANORMALIDADES CROMOSSOMIAIS *FRAGILIDADE CROMOSSOMIAL OU DEFEITOS DE DNA*					
Patologia	*Alterações Imunológicas*	*Quadro Clínico*	*Herança*	*Patogênese*	*Tratamento*
Síndrome de Seckel	Hipogamaglobulinemia	Nanismo intra-uterino Fácies de pássaro Displasia cerebral Discreto retardo mental Anormalidades esqueléticas Anemia	Autossômica recessiva		
Progeria	Diminuição de CD4 IgG diminuída Linfopenia	Alopecia Baixa estatura Gordura subcutânea escassa Infecções recorrentes			
Síndrome de Turner	Diminuição de IgG e IgM	Baixa estatura Disgenesia ovariana Linfedema Pescoço alado Tórax largo Infecções recorrentes Doenças auto-imunes Malignizações	Cariótipo XO		